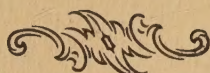


Aspects Physico-Chimiques et Thérapeutiques
récents
du Problème du **CANCER**

Introduction Expérimentale
à l'étude de
l'Hypothèse des PORPHYRIES Thérapeutiques



THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
soutenue publiquement le 12 Décembre 1929

par

MAURICE TUPIN

Interne Pr des Hôpitaux
Élève de l'École du Service de Santé
né le 14 Février 1904 à Béni-Saf (Dép^t d'Oran)

MEMBRES DU JURY

MM. PORTES, Professeur de Physique médicale.....	Président
COSTANTINI, Professeur de Clinique Chirurgicale.....	Juge
AUBRY, Professeur de Pathologie Générale et de Pathologie Médicale.....	—
HERMANN, Agrégé (Physiologie).....	—

ALGER
IMPRIMERIE MINERVA
5, Rue Clauzel, 5
1929

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

Année 1929 — N° 19

Aspects Physico-Chimiques et Thérapeutiques
récents
du Problème du **CANCER**

Introduction Expérimentale
à l'étude de

l'Hypothèse des PORPHYRIES Thérapeutiques

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

soutenue publiquement le 12 Décembre 1929

par

MAURICE TUPIN

Interne Pr des Hôpitaux

Élève de l'École du Service de Santé

né le 14 Février 1904 à Béni-Saf (Dép^t d'Oran)

MEMBRES DU JURY

MM. PORTES, Professeur de Physique médicale.....	Président
COSTANTINI, Professeur de Clinique Chirurgicale.....	Juge
AUBRY, Professeur de Pathologie Générale et de Pathologie Médicale.....	—
HERMANN, Agrégé (Physiologie).....	—

ALGER
IMPRIMERIE MINERVA
5, Rue Clauzel, 5
1929

UNIVERSITÉ D'ALGER

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie

DOYEN
DOYEN HONORAIRE
ASSESEUR

MM. LEBLANC (*, I. Q.)
HERAIL (*, I. Q.)
GILLOT (I. Q.)

PROFESSEURS

Clinique médicale
Clinique ophtalmologique
Clinique médicale infantile
Clinique des maladies des pays chauds,
des maladies syphilitiques et cutanées..
Clinique chirurgicale
Clinique obstétricale et puériculture du
1^{er} âge
Clinique chirurgicale infantile et d'ortho-
pédie
Histologie et embryologie
Anatomie pathologique
Chimie biologique et toxicologie
Hygiène, hydrologie et climatologie
Physiologie
Pharmacie
Médecine légale
Anatomie
Microbiologie et parasitologie
Physique médicale
Anatomie médico-chirurgicale et médecine
opératoire
Botanique et matière médicale
Pathologie générale et pathologie médicale
Chimie minérale et organique

MM. N...
CANGE (*, I. Q.)
GILLOT (I. Q.)

RAYNAUD (*, I. A. Q.)
COSTANTINI (*, A. Q.)

LAFFONT (*, I. A. Q.)

LOMBARD (I. I. Q.)
WEBER (*, I. I. Q.)
POUJOL (I. Q.)
MAILLARD (*, I. Q.)
CHASSEVANT (o. *, o. *, I. Q.)
TOURNADE (O. *, I. Q.)
MUSSO (I. Q.)
GIRAUD (*, I. A. Q.)
LEBLANC (*, I. Q.)
PINOY (*, I. Q.)
PORTES (*, I. Q.)

CABANES (*, I. Q.)
SENEVET (*, A. Q.)
AUBRY (*, A. Q.)
WUNSCHENDORFF (I. Q.)

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARGAUD (*, I. Q.)
VINCENT (*, I. Q.)

MM. HERAIL (*, I. Q.)
SOULIE (*, I. Q.)

CHARGÉS DE COURS

Enseignement théorique des élèves sages-
femmes
Clinique d'oto-rhino-laryngologie

MM. FUSTER (*, I. Q.)
ABOULKER (*, I. Q.)

R. UNIV

AGRÉGÉS

Chirurgie
Médecine
Physiologie
Histoire naturelle pharmaceutique
Anatomie
Chimie médicale
Obstétrique
Histologie

MM. DUBOUCHER (I. Q.)
FERRARI (A. Q.)
POROT (A. Q.)
LEBON (*, I. Q.)
HERMANN (*, A. Q.)
FOURMENT.
RIBET (I. Q.)
N...
HOUEL (*, I. Q.)
COURRIER (I. Q.)

NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs

A la mémoire :

DE MES GRANDS-PARENTS

DE MES COUSINS :

LÉONCE TUPIN

GABRIEL TUPIN

Lieutenant de cavalerie
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre

Morts pour la France.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MA MERE

A MON PERE

Faible témoignage de reconnaissance et de fervente affection filiale.

A MA FILLE MONIQUE

A MA FEMME

Compagne de mes études, qui
a toujours été pour moi un
auxiliaire précieux.

A MES BEAUX-PARENTS

MADAME GAL

MONSIEUR LE DOCTEUR GAL

Ma joie est grande de pouvoir
lui offrir ce travail en témoi-
gnage de profonde affection
et de reconnaissance pour
l'excellent exemple profes-
sionnel qu'il nous a toujours
donné.

A MA SŒUR

A MON FRÈRE

A MES BELLES-SŒURS

AUX MIENS

A MONSIEUR LE DOCTEUR ARDIN-DELTEIL

Professeur de Clinique médicale
Doyen de la Faculté mixte de médecine
et de pharmacie d'Alger
Chevalier de la Légion d'Honneur

In memoriam.

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE DOCTEUR F. PORTES

Professeur de Physique médicale
Chevalier de la Légion d'Honneur
Décoré de la Croix de Guerre

Qu'il veuille bien trouver ici
l'hommage sincère de notre
reconnaissance pour la bien-
veillance qu'il nous a témoi-
gné et les excellents conseils
qu'il n'a cessé de nous don-
ner durant toutes nos études.

A MES JUGES :

MONSIEUR LE DOCTEUR COSTANTINI

Professeur de Clinique chirurgicale
Chevalier de la Légion d'Honneur
Décoré de la Croix de Guerre

Nous le remercions de l'enseignement magistral qu'il nous a donné et de l'accueil toujours bienveillant que nous avons trouvé dans son service.

MONSIEUR LE DOCTEUR AUBRY

Professeur de Pathologie générale
et Pathologie médicale
Chevalier de la Légion d'Honneur
Décoré de la Croix de guerre

Il fut pour nous le Maître de tous les instants. Qu'il reçoive ici l'assurance de notre profonde et respectueuse reconnaissance.

MONSIEUR LE DOCTEUR HERMANN

Agrégé de physiologie
Décoré de la Croix de Guerre

Nous gardons de ses leçons de physiologie si vivantes et si claires, le plus reconnaissant souvenir.

A MES MAITRES DES HOPITAUX
CIVILS ET MILITAIRES

A MES MAITRES DE LA FACULTE

A MONSIEUR LE MEDECIN-COLONEL PIGEON
Médecin-chef de l'Hôpital Maillot
Officier de la Légion d'Honneur

En témoignage de reconnais-
sance et de profond respect.

A MES AMIS DE L'ECOLE DU SERVICE
DE SANTE ET DE LA FACULTE

Notamment MM. les DOCTEURS MADELEINE FORGEOT,
BENICHOU, DELLUC, SERBAT, SITBON

A TOUS CEUX QUI M'ONT TEMOIGNE
LEUR AMITIE

JE DEDIE CETTE THESE :

Avant-Propos

Avant de clore par un dernier acte notre vie d'étudiant, nous ne pouvons songer sans émotion et gratitude à tous ceux qui ont facilité notre tâche.

La thèse que nous présentons aujourd'hui et l'expérimentation que nous poursuivons en ce moment, ont leur origine dans les découvertes récentes de E. DERRIEN et de ses collaborateurs, sur la Biologie des Porphyrines animales. Nous prions Monsieur le Professeur E. DERRIEN d'agréer avec l'expression de notre admiration reconnaissante, l'hommage de ce travail, simple introduction à la poursuite méthodique d'une large expérimentation à laquelle nous consacrerons toute notre activité.

Monsieur le Professeur F. PORTES a bien voulu nous recevoir dans son laboratoire et nous encourager dans les périodes difficiles de notre effort. C'est lui qui nous a fait connaître les beaux travaux de son maître, le Professeur E. DERRIEN. Nous le remercions de toute l'aide attentive qu'il nous a si affectueusement donnée.

Elève du Professeur H. COSTANTINI, nous sommes heureux de voir siéger dans ce jury de thèse ce Maître dont l'activité débordante et l'ardeur généreuse resteront pour nous la plus belle leçon. Nous le remercions de nous avoir si bienveillamment ouvert son service et prodigué ses enseignements. Nous désirerions que cette modeste contribution à l'étude du cancer, inaugure l'ère des recherches expérimentales que le centre anticancéreux d'Alger va développer sous sa haute direction.

C'est avec la plus affectueuse gratitude que nous adressons tous nos remerciements à Monsieur le Professeur G. AUBRY. Nous lui devons toute notre culture de clinique médicale. La précieuse simplicité de son attitude n'ont d'égale que l'indulgente bonté avec laquelle il nous dirigeait. Ses leçons lumineuses, pratiques, présentées avec un art aimable, ont développé chez nous l'amour de la profession. Nous lui en restons profondément reconnaissant.

Monsieur le Professeur agrégé H. HERMANN a exercé sur notre esprit au début de nos études médicales une profonde influence. L'enthousiasme et la conviction qu'il met au service de l'enseignement de la Physiologie ont contribué grandement à nous orienter vers l'expérimentation. Si nos efforts sont un jour couronnés, nous lui en devons une bien large part.

Monsieur le Médecin-Colonel PIGEON nous a toujours témoigné la plus bienveillante sympathie. C'est avec une confiance déférente que nous avons souvent sollicité et obtenu ses conseils. Son attitude si généreuse vis-à-vis de ses malades est le témoignage vivant de la haute noblesse de sa conscience. Dans la carrière où nous entrons, nous aurons l'ambition d'imiter son exemple.

Nous avons cité dans notre travail quelques résultats expérimentaux présentés récemment à la Société de Médecine d'Alger par Messieurs les Docteurs J. MONTPELLIER et J. BONOMO, que nous remercions ici des conseils qu'ils nous ont si généreusement donnés.

« Peut-être ne serait-il pas impossible de découvrir d'autres composés minéraux ou organiques capables de s'opposer à la multiplication des cellules. L'échec de l'unique tentative dirigée jusqu'ici dans ce sens et portant seulement sur le choline et ses dérivés ne doit pas suffire pour nous décourager; la recherche méthodique des substances remplissant cette indication, l'inhibition du processus de division cellulaire, au moyen d'agents chimiques, mériterait donc d'être entreprise. »

A. LUMIÈRE.

Introduction

A la fin de sa remarquable étude sur « le Cancer, maladie des cicatrices » (1929), A. LUMIÈRE résume les idées thérapeutiques que lui inspire sa conception pathogénique du cancer épithélial.

« Parmi les problèmes suggérés, il faudrait notamment poursuivre celui qui a pour objet la recherche de substances se fixant électivement sur les éléments néoplasiques ou de composés capables de réaliser l'inhibition de la karyokinèse. »

Une hypothèse de travail correspondant à cet ordre de recherches a déjà été suggérée. Dans le *Bulletin de la Société Chimique de France* (mai 1928) nous relevons, en effet, la simple phrase suivante : « MM. E. DERRIEN et F. PORTES étudient l'action des médicaments producteurs de porphyrinurie sur l'évolution du cancer et des leucémies. »

Cette hypothèse de travail qui peut se résumer ainsi : « FIXER PAR LES PORPHYRINES QUI EN SONT AVIDES LE ZINC, CO-DIASTASE DES PROLIFÉRATIONS NUCLÉAIRES NÉOPLASIQUES », fait actuellement l'objet de recherches poursuivies simultanément dans les laboratoires de chimie biologique de la Faculté de Médecine de Montpellier et de Physique biologique de la Faculté de Médecine d'Alger. Vivement intéressé par ces recherches et désireux d'aider à leur développement nous avons proposé à notre maître, M. le Professeur F. PORTES, de réunir les données nécessaires à la poursuite de l'expérimentation

dans la série animale. C'est l'exposé des faits justifiant la suggestion thérapeutique et la discussion de quelques recherches préliminaires effectuées au laboratoire, qui fait l'objet de notre thèse inaugurale.

Nous nous sommes proposés :

1° De montrer les aspects physico-chimiques nouveaux du problème du cancer afin de dégager de ces considérations l'hypothèse de travail citée plus haut ;

2° De rechercher les moyens de réaliser un cancer expérimental afin d'essayer, dans les premiers stades de son développement, l'action des médicaments producteurs de porphyrinurie.

Par certains de ses aspects, cette thèse pourra paraître beaucoup plus un programme d'expériences qu'un exposé complet de résultats définitifs, acquis sur un point donné. La raison en est qu'on ne saurait procéder que lentement en matière de cancérologie expérimentale. La préparation des animaux est longue et minutieuse. Le choix des modes d'administration des corps actifs doit être soigneusement déterminé, et l'on ne peut se flatter d'avoir un résultat, si le temps et la multiplicité des expériences ne viennent confirmer les premières constatations.

Dans la voie de la recherche indiquée par MM. E. DERRIEN et F. PORTES notre seule ambition a été d'être un des collaborateurs de la première heure.

Nous espérons que la collection des documents expérimentaux réunis permettra à des chercheurs intéressés par le problème, de l'aborder avec les éléments de travail que nous avons rassemblés à leur intention.

Avant d'entreprendre cet exposé, il nous paraît nécessaire de définir quelques termes que nous utiliserons au cours de notre travail.

Nous faisons pour cela de larges emprunts à la thèse de Mlle M. Pozzo di Borgo: (1).

On appelle « porphyrines » des pigments contenant dans leur molécule quatre noyaux de pyrrol (*pigments tétrapyrroliques*) dérivant par perte du fer du pigment ferrugineux de l'hémoglobine, ou par perte du magnésium du pigment magnésien de la chlorophylle et présentant des colorations pourpres et des spectres d'absorption voisins.

Il semble bien qu'il faille compléter cette définition d'après E. DERRIEN lui-même et M. LISBONNE: « Ces pigments peuvent être également obtenus par synthèse microbienne intestinale (*B. Subtilis*, *B. fluorescens*, *B. Coli*) en milieu chimiquement défini, sans intervention de pigment sanguin ou foliaire.

Cette définition montre les trois origines des porphyrines: végétale, animale, microbienne.

La complexité des problèmes physico-chimiques posés par ces pigments, tient à la présence du groupement des quatre noyaux pyrroliques, aux propriétés fluorescentes, et partant photodynamiques, qu'ils présentent. Elle tient également à la grande dissémination dans le monde vivant de ces nombreux pigments, qui ne diffèrent entre eux que dans les détails de la « superstructure ». Le problème biochimique n'en est pas moins complexe.

Longtemps méconnue, la biologie des porphyrines naturelles suscite aujourd'hui de nombreuses recherches,

(1) M. Pozzo di Borgo: *Thèse de Pharmacie*, Alger 1928.

encouragées à juste titre par les aperçus nouveaux qu'elle suggère.

Cette complexité physico-chimique et cette importance biologique ne sont apparues que récemment comme le montre l'étude historique de la question.

On a pendant longtemps rangé sous la rubrique « hématorporphyrine » un certain nombre de pigments dont la parenté nucléaire est certaine, mais que nous séparons nettement aujourd'hui. Il n'y a pas, en effet, comme longtemps on l'a pensé, un composé unique, exceptionnellement présent chez quelques animaux.

L'hématorporphyrine obtenue *in vitro* dès 1844 enlevant le fer de l'hématine par l'action d'un acide fort, a perdu ce privilège, mais conserve cependant une place importante. C'est en la préparant et en l'étudiant qu'on se représente tous les autres pigments observés *in vivo*; à l'état *physiologique* dans les tissus animaux, dont ils traduisent une réaction particulière. Leur présence peut être le signe révélateur d'un *métabolisme* anormal.

Leur présence peut révéler aussi une *activité microbienne*, se manifestant dans des conditions bien déterminées de milieu.

Ces différents points de vue limités à la série animale nous permettent déjà de remplacer la dénomination univoque d'hématorporphyrine par une classification en :

- a) *Porphyries artificielles* dont l'hématorporphyrine est la plus anciennement étudiée
- b) *Porphyries naturelles* dont la connaissance s'avère chaque jour plus parfaite.

Le tableau ci-après nous montre, avec leurs formules brutes, les composés les mieux connus de ces deux groupes de pigments.

PORPHYRINES ANIMALES

PORPHYRINES ARTIFICIELLES

(Obtenues par voie chimique)

Hématoporphyrine $C^{34} H^{38} N^4 O^6$.

(Nencki-Willstæter).

Mesoporphyrine $C^{34} H^{38} N^4 O^4$.

Ætioporphyrine $C^{32} H^{38} N^4$.

(absence d'O).

PORPHYRINES NATURELLES

(existant)

a) A l'état libre;

b) En combinaisons métalliques;

c) Ou formées par action toxique.

Protoporphyrine $C^{32} H^{34} N^4 O^4$.

Coproporphyrine $C^{36} H^{38} N^4 O^8$.

Uroporphyrine $C^{40} H^{38} N^4 O^{16}$.

+ Cu

Turacine.

En examinant cette classification, il apparaît que l'Ætioporphyrine est dépourvue d'oxygène. Elle est aussi remarquable par son aspect structural que par ce fait que WILLSTÆTTER (1912) a pu la préparer en partant de l'hémoglobine et de la chlorophylle.

C'était la première liaison incontestable entre les deux règnes, le fait caractéristique démontrant la parenté nucléaire des groupes pigmentaires foliaires et sanguins.

Ces pigments tetrapyrroliques qui apparaissent avec l'impressionnante précision de composés témoins d'activités cellulaires physiologiques ou de modifications pa-

thologiques survenant au cours d'une intoxication par exemple, peuvent prendre le caractère de constituants irréguliers, ainsi que le démontre la *synthèse des porphyrines par les microbes*. (*B. subtilis*, *B. fluorescens* *B. coli*, cultivés sur Asparagine, Glycérine) signalée par E. DERRIEN et M. LISBONNE.

Il semble donc que les porphyrines apparaissent dans des cas bien déterminés, chez des organismes prédisposés à ces manifestations. La sensibilité variable des individus (hommes et femmes) au sulfonal, médicament producteur de porphyrine, avait déjà fait penser à l'inégale répartition de l'action porphyrinogénique. Les observations recueillies en physiologie générale confirment cette manière de voir.

On appelle *porphyrisme*, la prédisposition, la tendance constitutionnelle qui justifie la présence ou conditionne la formation de porphyrine dans certains cas précis.

On désigne par *porphyrie*, l'état dans lequel se trouve un organisme montrant, au cours de métabolismes normaux ou accidentels, des porphyrines révélatrices d'une modalité biologique, physiologique, ou pathologique encore mal définie. Les termes *porphyrinémie* *porphyrinurie* s'expliquent d'eux-mêmes.

CHAPITRE I

Etude physico-chimique de la cellule et du tissu cancéreux

L'analyse du processus cancéreux montre l'importance des facteurs biologiques généraux dans l'éclosion et le développement des néoplasies. La transformation de la cellule normale en cellule cancéreuse est suivie de la multiplication de cette cellule, qui possède maintenant des propriétés de prolifération exceptionnelle, prolifération anarchique conditionnant l'envahissement, la destruction des tissus avoisinants, les récidives, les métastases.

Tout indique l'établissement d'un métabolisme anormal. Ce foyer de prolifération trouve dans le milieu intérieur, les éléments nécessaires à son entretien et à son activation, tandis qu'il laisse dégager des produits anormaux dont l'organisme s'imprègnera, s'il ne réussit à les neutraliser ou à les éliminer.

Quelles que soient les causes qui aient présidé à l'établissement de ce métabolisme d'exception, il est encore malheureusement vrai que nous sommes dans un très grand nombre de cas, incapables de rétablir les équilibres humoraux et tissulaires rompus.

Si nous observons les aspects morphologiques de la cellule cancéreuse nous sommes surtout frappés par

« l'hypertrophie du noyau avec accentuation des grains
« de nucléine et du réseau de linine, avec hyperchroma-
« tophilie (tendance à la surcoloration) par la présence
« de divisions nucléaires (caryocinèses typiques ou
« atypiques » et aussi par des modifications protoplas-
« miques, par des aspects de dégénérescence du noyau
« et du protoplasma. »

Notre attention a toujours été invinciblement attirée par l'aspect de ce noyau de grandes dimensions, qui mesure dans certains cancers jusqu'à 15 μ de diamètre. Cette hypertrophie n'est pas seulement morphologique, elle paraît aussi corrélative d'un état d'hyperfonctionnement qui met en jeu les facteurs physico-chimiques, caractéristiques des constituants nucléaires.

Sans entrer dans les détails des phénomènes amitotiques ou mitotiques qui président à la multiplication des cellules cancéreuses, nous observerons qu'ils représentent un des aspects les plus caractéristiques de l'évolution tumorale.

Nous mentionnerons également les différents aspects de dégénérescence que présente parfois le noyau : pycnose, caryolyse, caryorrhexie sont des phénomènes de désintégration qui s'accompagnent toujours de la mort de la cellule. Ces phénomènes sont évidemment déterminés par une perturbation essentielle, apportée au métabolisme pathologiquement régulier du noyau cancéreux.

En résumé, si nous nous plaçons au simple point de vue de l'évolution du noyau, nous voyons qu'il présente dans la cellule cancéreuse une suractivité, une tendance à la multiplication. Celle-ci exige pour se réaliser des conditions physico-chimiques, propres à la mise en activité des diastases agissant sur les constituants chimiques du noyau et plus spécialement sur les *phosphatides* et les *acides nucléiques*.

Connaître le fonctionnement précis de ces diastases, le milieu nécessaire à leur entrée en action, les matériaux indispensables à l'établissement des édifices dont elles assurent les modifications et les équilibres successifs, serait faire un grand pas dans l'étude du problème du cancer.

Certains auteurs ont émis l'opinion hardie, et peut-être paradoxale, qu'il serait peut-être plus facile de découvrir les secrets de la cellule physiologique en étudiant la cellule cancéreuse, que les secrets de la cellule cancéreuse en s'adressant à la cellule physiologique. Quel que soit le sens dans lequel les chercheurs abordent le problème, le résultat seul importe.

Nous pensons avec G. ROUSSY que « toutes les acquisitions nouvelles d'ordre physico-chimique, relatives à la nutrition et à la division de la cellule normale, intéressent au plus haut chef le problème de la cancérisation ». Et cependant c'est en étudiant la composition et les effets d'une sécrétion animale (les venins), toxique pour l'homme, que DELEZENNE a pu mettre en évidence un facteur important des équilibres cellulaires.

René REDING (1928), a étudié les altérations humorales qui caractérisent l'état cancéreux. Ces recherches ont été réalisées sur deux groupes de malades.

- a) Cancéreux avant traitement;
- b) Cancéreux débarrassés de leur tumeur par exérèse.

Un troisième groupe — groupe des témoins — était constitué par des « sujets normaux » âgés de 21 à 63 ans, et dont les père, mère, frères, sœurs ou enfants furent reconnus indemnes de « toute tumeur ».

Ces recherches portant sur un grand nombre de cas ont permis des conclusions de première importance dont nous ferons état dans les paragraphes suivants.

Nous y étudierons successivement à la lumière des acquisitions nouvelles.

1° Le métabolisme comparé du calcium chez des sujets sains et des sujets cancéreux;

2° La réaction comparée du plasma.

Le Métabolisme du Calcium

L'étude systématique des propriétés physico-chimiques des tissus normaux et pathologiques, a permis de mieux connaître les processus d'échange intercellulaires. C'est à la présence en quantité plus ou moins grande dans le plasma interstitiel de certains ions (l'ion Ca^{++} en particulier), que l'on rapporte les actions sur la perméabilité et partant sur la conductivité électrique. L'ion Ca joue un rôle « frénateur » des échanges à travers les membranes. Si la teneur des milieux en ion Ca^{++} diminue (c'est le cas dans le cancer) la perméabilité s'accroît, les échanges s'accélèrent. Cette conclusion ressort des recherches de CLOWES (1916), WATERMAN, CRILE (1922), GRAUT (1923), Mlle MENDELEEFF; elle se vérifie sur les tissus néoplasiques.

Elle se vérifie également, à l'état physiologique comme l'ont montré HARVEY MC CLENDON, GRAY, HERLAUT, en expérimentant sur les œufs fécondés.

L'ion Ca exerce une fonction prédominante dans les processus biologiques des divisions cellulaires. Il occupe une place importante dans l'état d'équilibre ionique du plasma qui se traduit par la formule :

$$\frac{\text{Na} + \text{K}}{\text{Mg} + \text{Ca}} = \text{C}$$

Dans une étude détaillée, groupant 350 cas (sujets humains, normaux, cancéreux avant traitement, cancéreux après exérèse, tumeurs bénignes précancéreuses). R. REDING a systématiquement déterminé le taux du Ca et noté les chiffres suivants en calcium ionisé :

1^{er} groupe Témoins indemnes $\text{Ca}^{++} = 22 \text{ mgrs } 43 \%$

II^e groupe cancéreux avant
tout traitement $\text{Ca}^{++} = 16 \text{ mgrs } 78 \%$

III^e groupe cancéreux après
exérèse $\text{Ca}^{++} = 19 \text{ mgrs } 58 \%$

IV^e groupe tumeurs béni-
gnes précancéreuses $\text{Ca}^{++} = 20 \text{ mgrs } 84 \%$

Cette teneur en Ca^{++} du sang est corrélative de la réaction qu'il présente : « un pH hyperalcalin correspondant à une concentration abaissée en Ca^{++} . »

Si l'on administre un extrait parathyroïdien, qui a pour effet de relever la teneur du sang en calcium on ramène le pH au chiffre normal.

Ces variations corrélatives du pH et du Ca^{++} sont également corrélatives du rythme mitotique, ainsi que le démontre l'étude attentive de ces trois facteurs au cours des actions successives provoquées dans le cancer par l'action des rayons X (R. REDING).

La réaction du plasma

De nombreux auteurs ont étudié la réaction du plasma au cours de la maladie cancéreuse. Leurs conclusions sont divergentes. Les premiers chiffres paraissent enta-

chés d'erreurs vraisemblablement dues à l'emploi de méthodes insuffisamment précises.

Tandis que KILIAN et KAST signalent de l'acidose, CORRAU et LEVIS, MICHAELIS, SANNIÉ et PEYRE (1925) ne trouvent aucune altération du pH, alors que MAND MEUTEN, MAC DONALD, MONTROSE, BURROW WATERMAN (ce dernier avec des chiffres très élevés 8,8) signalent de l'alcalose.

Récemment SANNIÉ et PEYRE, utilisant une méthode plus précise, reviennent sur leurs premières conclusions et reconnaissent au plasma cancéreux une tendance à l'alcalose.

M. REDING se plaçant dans les conditions expérimentales les plus rigoureuses, et opérant sur un très grand nombre de malades (350 cas humains étudiés) est arrivé aux conclusions suivantes :

Premier groupe: Vingt-cinq témoins : « Sujets d'apparence normale, âgés de 21 à 68 ans, et dont les père et mère, frères et sœurs ou enfants furent reconnus indemnes de toute tumeur. »

Les analyses ont montré un pH évoluant entre 7,33 et 7,36 avec une moyenne de 7,35.

Deuxième groupe: Quarante-et-un cancéreux, âgés de 34 à 60 ans, à l'exception de cinq d'entre eux ayant dépassé 60 ans.

Afin de n'enregistrer que la réaction propre à la maladie cancéreuse, à l'exclusion de toute autre altération sanguine, R. REDING a soigneusement éliminé :

1° Les malades cachectiques et arrivés à un stade avancé de l'affection ;

2° Les sujets porteurs de cancer des glandes, telles le foie ou la thyroïde dont la destruction partielle pourrait modifier la réaction sanguine ;

3° Les malades atteints de tumeurs de l'arbre respiratoire supérieur, capables de troubler mécaniquement l'élimination de CO_2 ;

4° Les cancers de l'estomac accompagnés de vomissements ou obstruction pylorique.

En définitive l'étude a porté sur :

Onze cancers du rectum; douze épithéliomas du col utérin; treize épithéliomas de la peau; trois sarcomes; trois cancers du sein; deux épithéliomas du larynx; trois cancers de l'œsophage; deux cancers du pharynx; un cancer de l'estomac.

Les analyses ont montré que les quarante-et-un malades ont tous sans exception un pH au dessus de la normale et compris entre 7,42 et 7,57 en moyenne 7,48.

*« L'alcalose est un phénomène constant de la
« maladie cancéreuse. »*

L'étude détaillée des tableaux d'analyse publiés par R. REDING montre que le pH est d'autant plus élevé que l'affection est plus avancée, ou affecte une marche plus rapide.

Troisième groupe : Cancéreux débarrassés de leur tumeur par exérèse.

Chez les malades débarrassés de leur tumeur par exérèse, le pH un peu moins élevé présente une moyenne de 7,43. Les malades chez lesquels la guérison s'affirme et persiste présentent un pH se rapprochant de la normale.

Quatrième groupe : Porteurs de tumeurs bénignes précancéreuse. Le pH atteint des valeurs au dessus de la normale.

Les conclusions de R. REDING se dégagent des expériences citées plus haut.

La division cellulaire maligne est précédée de l'augmentation du pH et de la chute du Ca^{++} ionisé.

Il existe un parallélisme évident « absolu et constant » entre le rythme mitotique, le pH et le Ca.

*
**

Ainsi le problème thérapeutique qui consisterait à atteindre dans ses éléments vitaux essentiels la cellule en état de prolifération anarchique et débordant le cadre de l'activité nucléaire normale, devrait tenir compte des actions que nous venons d'indiquer.

L'élément actif de cette thérapeutique devrait pouvoir se contenter des conditions physico-chimiques de milieu que lui offre la tumeur, voir même, ce qui serait un élément de succès de plus, les exiger.

Et dans le cas de la tumeur cancéreuse ayant fortement ou longuement évolué, un agent thérapeutique qui pourrait exercer d'une façon particulièrement élective, son activité dans un milieu tendant vers l'alcalose, mériterait de retenir l'attention.

CHAPITRE II

Le zinc en biologie

Dès les premières recherches systématiques effectuées dans les tissus néoplasiques, les auteurs se sont préoccupés de déterminer les éléments inorganiques de ces tissus. Certains métaux, le cuivre, le potassium, le sodium, le calcium, des métalloïdes tels que le soufre et le phosphore, ont fait l'objet d'investigations et de dosages. La connaissance du taux de ces divers éléments, dans les différents types de cancer avait laissé entrevoir la possibilité de connaître les défauts ou les exagérations du métabolisme dans les tissus néoformés, avec l'espoir d'y porter remède par une médication appropriée.

Et c'est ici la place de rappeler qu'au moment où la mort est venu le surprendre en pleine activité scientifique, le regretté professeur H. GUILLEMARD orientait ses élèves vers la recherche suivante : Action de certains métaux sur la croissance cellulaire. « Revoir et « compléter ce qui a été fait depuis RAULIN présenterait « le plus grand intérêt et l'on voit tout de suite l'importance possible pour la mise au point du problème « du cancer. » (1)

La recherche et le dosage dans les tumeurs expérimentales des corps minéraux introduits par les thérapeutiques d'essais permettraient peut-être de découvrir un indice particulier de fixation de tel ou tel élément.

(1) Note manuscrite retrouvée dans les papiers du Professeur Guillemard.

Il semble bien, en effet, que la connaissance simplement qualitative des corps fixés électivement ou passivement par les tissus est susceptible d'orienter la recherche. En matière de cancérologie toute hypothèse mérite d'être retenue et soumise au contrôle des faits.

La caractéristique morphologique des tissus cancéreux étant, comme nous l'avons indiqué dans notre chapitre premier, l'exagération du *volume du noyau* et le nombre important des figures *caryocinétiques*, dans les tumeurs en voie d'évolution, il semblait bien qu'on dût à la lumière des acquisitions récentes de DELEZENNE sur la présence et le rôle du zinc dans les organes normaux riches en noyaux, rechercher ce qu'il en est dans les tissus cancéreux.

En 1922, P. CRISTOL, dans une thèse inaugurale, inspirée et dirigée par E. DERRIEN, étudiait la physiopathologie du zinc et en particulier sa signification dans les tumeurs. Ce travail dont l'importance mérite d'être largement soulignée, a permis en comparant l'activité cancérigène (fonction de la teneur en zinc de la masse tumorale) de l'activité des venins de serpent, de faire un rapprochement entre deux groupes de faits que les découvertes récentes de E. DERRIEN et Ch. BENOIT rend plus étroit encore.

Le zinc dans le règne animal et végétal

La présence du zinc (un de ces « infiniments petits chimiques » dont le rôle longtemps méconnu tente aujourd'hui la sagacité des chercheurs) fut signalé pour

la première fois par BRAUN (1854) chez les plantes, et par LECHARTIER et BELLAMY (1877) chez les animaux.

BRAUN, KISSE, KRAUSS, IENSCH, FORSCHAMMER, et plus près de nous le Français LABAUD étudièrent le règne végétal à ce point de vue. Tous constatèrent la présence de zinc chez certains végétaux et notèrent, d'autre part, la constance de la teneur en zinc dans chaque espèce.

RAULIN, élève de Pasteur, par plusieurs expériences sur les spores d'*Aspergillus*, montra la nécessité du zinc pour sa croissance.

JAVILLIER et plus récemment BIRCKNER démontrèrent encore la nécessité du zinc pour la croissance de l'*Aspergillus*, nécessité qui avait été mise en doute par COUPIN.

En résumé, le zinc se retrouve dans toutes les plantes. De plus, ce métal remplit un rôle indispensable, car s'il vient à manquer la plante s'étiole, dépérit et meurt.

Ce résultat acquis passons à l'étude du zinc dans le règne animal. Nous nous étendrons surtout longuement sur le genre humain et en particulier sur les cancéreux.

Les invertébrés ont été peu étudiés à ce point de vue.

Toutefois DELEZENNE montra la présence du zinc chez les Echinodermes et Annélides, les Arthropodes et les Mollusques, HINTER et WICHMANN, VLADESCO confirmèrent les constatations de DELEZENNE quant aux Mollusques.

BRADLEY et MENDEL s'occupèrent également de la question.

Les vertébrés furent étudiés par DELEZENNE, GHIGLIOTTO et VLADESCO qui dosèrent le zinc chez les poissons, en particulier l'anguille, les batraciens, les reptiles et les oiseaux.

Ils montrèrent la richesse particulière en zinc du foie de ces animaux, et firent la même constatation en ce qui concerne leurs œufs.

LECHARTIER et BELLAMY montrèrent les premiers la présence du zinc chez les mammifères. Mais c'est surtout DELEZENNE qui a attaché son nom à ces recherches. Il démontra, particulièrement après de patientes investigations, que les organes riches en épithélium, c'est-à-dire ceux qui possèdent le plus de noyaux cellulaires, sont ceux dont la teneur en zinc est la plus forte. Nous reviendrons ultérieurement sur ce point que nous soulignons au passage.

Mais bien plus intéressantes sont pour nous les recherches faites chez l'homme. RAOULT et BRITON, ROST et WEITZEL, LECHARTIER et BELLAMY, DELEZENNE, GHIGLIOTTO, GIAYA et VLADESCO, enfin P. CRISTOL nous apportent des chiffres comparables.

Des auteurs dosèrent le zinc dans les différents éléments du corps humain :

DELEZENNE trouva dans le sang une proportion de zinc de 0,0206 pour 0/00.

ROST dosa 1 mmg. 6 de zinc dans les urines de 24 heures.

Dans le lait humain, BIRCKNER trouva une proportion de 0,00655 de zinc pour 0/00.

De toutes ces recherches nous pouvons conclure avec DELEZENNE, que le zinc est un constituant « normal » de l'organisme. De plus il semble avéré que le zinc soit un élément « cellulaire » et non « plasmatique », ainsi que le démontre la plus grande teneur en zinc des globules rouges par rapport au plasma sanguin.

Mais alors quel est le rôle physiologique du zinc ? C'est en s'adressant aux tissus riches en zinc que DELEZENNE trancha la question.

Cet auteur, en 1919, dans une remarquable étude : « Le zinc constituant cellulaire de l'organisme animal », montrait le rôle catalyseur de ce métal. Analysant les organes d'animaux dont la teneur en zinc va de pair avec l'activité nucléaire, rapprochant ces faits des activités variables des venins de serpents, dont la toxicité également fonction de la teneur en zinc, il écrivait, fixant le rôle biologique de cet infiniment petit chimique :

« C'est à des ferments bien déterminés, bien spécifiés, que le zinc est exclusivement associé. Il devient difficile dès lors de ne pas attribuer à ce métal une part importante, essentielle même, dans la constitution de ces ferments...

« Dans les diastases considérées, le zinc occuperait à côté d'un constituant organique, la même place et le même rang que le manganèse par exemple dans les oxydases, telle que les a définies G. BERTRAND...

« Aussi l'étude du zinc dans les venins nous conduit en définitive à considérer ce métal comme l'agent essentiel de certaines catalyses.

« Dans la cellule animale, où sa présence est constante, il remplit sans doute une fonction du même ordre, c'est-à-dire qu'il intervient dans les processus catalytiques, que le métabolisme intracellulaire utilise et parmi ces processus figurent probablement entre autres... l'hydrolyse des phosphatides et des acides nucléiques. »

A l'appui de cette supposition, DELEZENNE rappelle ce fait que chez les mammifères, les organes les plus riches, en phosphatides et en acides nucléiques, composés phosphorés hydrolysables par les venins, sont également ceux où l'analyse a révélé les quantités de zinc les plus élevées.

Ces substances « *in vivo* » comme « *in vitro* » seraient au nombre des constituants cellulaires dont les transformations sont subordonnées à l'intervention du zinc.

Le zinc dans les tumeurs

Ces considérations devaient amener les chercheurs à étudier la richesse en zinc des tissus cancéreux, dont la richesse en noyaux et en figures caryocinétiques est considérable. E. DERRIEN confia cette recherche à son élève, P. CRISTOL.

Il fallait, étant donné la très faible teneur en zinc des tissus, réaliser de rigoureuses méthodes de dosage et en particulier ne pas introduire accidentellement le métal au cours des manipulations : choix de récipients, pureté parfaite des réactifs. Ces précautions ne constituent pas un luxe, la composition chimique des récipients peut influencer sur la nature des réactions qui s'y déroulent. Un fait très récent le démontre encore. C'est l'erreur d'interprétation du « *warnspectrum* » dont nous parlons au chapitre III.

La méthode pondérale employée par P. CRISTOL, plus précise que le procédé volumétrique de GIAYA et que le procédé néphélométrique des Américains, le conduit à des résultats précis que nous relatons ci-après.

En résumé, le zinc se trouve partout où la vie cellulaire est exaltée, partout où la prépondérance nucléaire domine. D'où l'idée féconde d'étudier la teneur en zinc de certains tissus ou organes au cours de deux affections à vie cellulaire exaltée : *La leucémie myéloïde et le cancer*.

Nous ne trouvons qu'une seule observation de *leucémie myéloïde*. L'examen du tableau suivant qui contient les chiffres normaux de zinc dans le sang, la rate et le foie, à côté des chiffres pathologiques, est une démonstration lumineuse de la généralité du fait découvert par DELEZENNE.

TABLEAU XXV (Cristol)

Organes	Zinc pour 1.000	
	Frais	Sec (1)
FOIE		
Normal	0,115	0,356
Leucémique	0,510	1,231
RATE		
Normal	0,042	0,198
Leucémique	0,325	0,996
SANG		
Normal	0,026	0,139
Leucémique	0,432	2,651

Parallèlement à cette teneur en zinc très augmentée dans les organes leucémiques l'examen microscopique du foie montre un envahissement par des cellules à gros noyaux.

Les dosages dans les cas de tumeurs furent plus nombreux et donnèrent des chiffres plus significatifs.

I. Tumeurs conjonctives *

Voici les résultats obtenus par CRISTOL dans quelques cas d'utérus fibromateux.

(1) P. Cristol a fait ses analyses en partant d'un poids déterminé de l'organe sec, puis il a calculé la teneur en zinc du poids correspondant de l'organe frais.

TABLEAU XXVI (Cristol)

Numéro des observations	Nature de la tumeur	Zinc pour 1.000	
		Frais	Sec
—	Utérus normal	0,032	0,170
II	Fibro-myome utérin	0,057	0,307
III	id.	0,042	0,259
IV	id.	0,046	0,267
V (a)	Id. (Partie périphérique)	0,053	0,294
V (b)	Id. (Partie dégénérée) . . .	0,092	0,367

L'examen microscopique montre de gros noyaux dans le fibrome dégénéré et des petits dans les fibromes. A cette différence dans les noyaux correspond une différence dans le même sens quant à la teneur en zinc.

Ainsi le fibro-sarcome bien plus malin que les fibromes a de gros noyaux et une forte teneur en zinc (0,092). Pour les épithélioma les chiffres sont encore plus élo-

II. Tumeurs épithéliales

1^o UTERUS.

TABLEAU XXVII (Cristol)

Numéro des observations	Nature de la tumeur	Zinc pour 1.000	
		Frais	Sec
VI	Epithélioma de l'Utérus . . .	0,193	0,794

Il nous suffit de comparer ces chiffres à ceux obtenus pour l'utérus normal, les fibromes et même le fibro-sarcome, pour voir combien la teneur en zinc est ici considérablement élevée.

2° SEIN.

TABLEAU XXVIII (Cristol)

Numéro des observations	Nature de la tumeur	Zinc pour 1.000	
		Frais	Sec
VII	Adénome kystique	0,094	0,316
VIII	Squidrrhe atrophique	0,119	0,397
IX	Epith. à réact. squir.	0,098	0,424
X	Epith. Atypique.	0,200	0,783
XI	Id.	0,177	0,761
XII	Id.	0,173	0,769
XIII	Id.	0,174	0,737

Comme le montre ce tableau de CRISTOL, ces diverses tumeurs du sein présentent des taux de zinc variables, et les différences entre les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes sont celles que nous avons déjà notées pour les tumeurs de l'utérus.

3° REIN.

TABLEAU XXX (Cristol)

Numéro des observations	Nature de la tumeur	Zinc pour 1.000	
		Frais	Sec
	Rein Normal	0,068	0,316
XIV	Epithélioma à cellules sombres	0,212	1,490
XV	Epithélioma à cellules claires..	0,229	0,931

4° TÊTE.

L'augmentation de la teneur en zinc se retrouve également ici.

Numéro des observations	Nature de la tumeur	Zinc pour 1.000	
		Frais	Sec
XVI	Cancer de la face.	0,128	0,574
XVII	Cancer du cuir chevelu. . . .	0,389	1,179

5 FOIE.

TABLEAU XXXI (Cristol)

Numéro des observations	Nature de la tumeur	Zinc pour 1.000	
		Frais	Sec
	Foie normal	0,115	0,356
XVIII	Cancer secondaire du foie..	0,119	0,549

Réunissons, maintenant, en tableaux, ces différentes teneurs en zinc.

TABLEAU XXXII (Cristol)

LE ZINC DANS LES ORGANES NORMAUX

Organes	Zinc pour 1.000	
	Frais	Sec
Sang	0,026	0,139
Utérus	0,032	0,170
Rate	0,042	0,193
Foie	0,115	0,356
Rein	0,068	0,316

TABLEAU XXXIII (Cristol)

LE ZINC DANS LES TUMEURS CONJONCTIVES

Numéro des observations	Nature de la tumeur	Zinc pour 1.000	
		Frais	Sec
II	Fibro-myome	0,057	0,307
III	Id.	0,042	0,259
VI	Id.	0,046	0,267
V (a)	Id. (partie périphérique)	0,053	0,294
V (b)	Id. (partie dégénérée)..	0,092	0,367

Déjà, en comparant la teneur en zinc des utérus normaux avec celle des tumeurs conjonctives de cet organe, on voit que ces dernières sont nettement plus riches en zinc. Ce résultat, somme toute limité à un seul organe, est confirmé par les analyses des tumeurs épithéliales.

Bien plus, il apparaît que la différence entre les chiffres normaux et ceux obtenus dans les tumeurs épithéliales — où les mitoses sont extrêmement abondantes — est plus accentuée, ainsi qu'il ressort du tableau suivant.

TABLEAU XXXIV (Cristol)

LE ZINC DANS LES TUMEURS ÉPITHÉLIALES

Numéro des observations	Nature de la tumeur	Zinc pour 1.000	
		Frais	Sec
VI	Epithelioma utérin	0,193	0,794
VII	Adenome kystique du sein	0,094	0,316
VIII	Squirrhe atrophique	0,119	0,397
IX	Cancer du sein à réaction squirr.	0,098	0,424
X	Carcinome du sein	0,200	0,783
XI	Id.	0,177	0,761
XII	Id.	0,173	0,769
XII	Id.	0,174	0,337
XIV	Cancer du rein à cellules sombres	0,212	1,490
XV	Cancer du rein à cellules claires..	0,229	0,931
XVI	Cancer de la face	0,128	0,574
XVII	Cancer secondaire du foie	0,119	0,549
XVIII	Cancer de l'estomac de rat	0,097	0,413
XIX	Cancer du cuir chevelu	0,389	1,179

De l'étude de ces divers tableaux il résulte :

1° Que les tissus de néoformation ont une teneur en zinc plus élevée que ces mêmes tissus à l'état normal ;

2° Que les taux sont différents suivant la malignité de la tumeur : aux tumeurs bénignes conjonctives ou épithéliales correspond une teneur en zinc relativement basse tandis qu'aux tumeurs malignes correspond une richesse en zinc beaucoup plus grande.

De plus, CRISTOL cherchant la relation qui existe entre la teneur en zinc et le nombre des mitoses, a obtenu les chiffres suivants :

Zinc pour 1.000 sec	Mitoses
0,737	Très rares
0,761	Très nombreuses
0,769	Très nombreuses
0,783	Très nombreuses

Ceci nous rappelle l'expérience de DELEZENNE retrouvant des caryocinèses des cellules nerveuses après intoxication par le venin riche en zinc. (cf. chapitre III).

Et CRISTOL constate :

« Tous les faits que nous venons d'énumérer (parallélisme du taux de zinc et de la rapidité d'évolution, du nombre des mitoses, variations de ce métal avec la nature microscopique et macroscopique de la tumeur) apportent une confirmation nouvelle à l'hypothèse de DELEZENNE sur le rôle du zinc dans l'organisme animal. Ce métal est dans les tissus à un taux anormal. Ce métal est dans les tissus à un taux d'autant plus élevé que ceux-ci prolifèrent plus activement. Les tissus cancéreux qui possèdent cette propriété à un degré extrême sont aussi ceux dont les proportions de zinc sont les plus grandes. »

Nous pouvons donc conclure :

1° Les tumeurs fibreuses sont moins riches en zinc que les tumeurs épithéliales;

2° Plus un cancer contient de tissu conjonctif moins il contient de zinc;

3° Le taux de zinc est parallèle à la richesse du tissu en caryocinèses.

4° La teneur en zinc d'une tumeur cancéreuse est d'autant plus grande que cette tumeur est plus maligne.

Ainsi le problème thérapeutique, qui consiste à atteindre dans ses éléments vitaux la cellule en état de prolifération nucléaire anarchique et débordant le cadre des activités nucléaires normales les plus exubérantes, se présenterait dans des conditions éminemment favorables si l'élément actif de cette thérapeutique pouvait se contenter des conditions physico-chimiques du milieu que lui offre la tumeur et *agir électivement sur ce zinc catalyseur, élément précisément essentiel des proliférations nucléaires pathologiques.*

Rassemblons des faits pour avoir des idées.

BUFFON.

CHAPITRE III

Introduction documentaire à l'étude de la Porphyrie thérapeutique

Un certain nombre de faits successivement apparus au cours des recherches sur les porphyrines ont conduit à l'hypothèse thérapeutique que nous allons exposer.

Ces faits se résument dans les trois propositions suivantes :

1° *L'uroporphyrine prend du zinc au verre d'Iéna;*

2° *L'uroporphyrine prend du zinc au venin de Cobra;*

3° *Dans la porphyrie aigüe les urines riches en uroporphyrine métallique contiennent une quantité de zinc dix fois supérieure à celle des urines normales.*

Nous citons dans l'ordre de leur publication, les observations fondamentales de E. DERRIEN et de ses collaborateurs sur lesquelles s'appuient ces trois propositions.

1° *L'uroporphyrine prend du zinc au verre d'Iéna.*

En 1929, MM. DERRIEN et Ch. BENOIT reprirent l'étude du thermospectre (Warmspektrum) de l'uroporphyrine, spectre signalé par GUNTHER (1922). Cet auteur avait prétendu que par simple maintien pendant vingt-quatre heures à l'étuve à 39 d'une solution pure d'uro-

porphyrine dans de la soude diluée, apparaissait au lieu du spectre d'absorption habituel de l'uroporphyrine, un spectre à deux bandes dans le vert, rappelant un spectre « métallique ». Cette formation serait due à la chaleur, sans intervention de métal étranger.

MM. DERRIEN et Ch. BENOIT reprirent les expériences de GUNTHER. Ils firent des solutions spectrométriquement pures d'uroporphyrine, soit dans $\text{NH}_4 \text{ OH}$ n soit dans Na OH n/10. Ils les mirent à l'étuve dans des récipients en verre ordinaire et en verre d'Iéna. Ils constatèrent alors que la transformation *ne se faisait que dans le récipient en verre d'Iéna*. Les deux nouvelles bandes dans le vert apparaissaient peu à peu tandis que s'effaçaient les bandes dans le rouge et le bleu de l'uroporphyrine.

« Si on suit la transformation en lumière de Wood, « on voit la fluorescence rouge primitive devenir de « plus en plus orangée. Finalement, en moins de 24 « heures, on obtient un spectre identique à celui de « l'uroporphyrine zincique. » Mais d'où vient ce zinc ? La formule du verre d'Iéna (Silice 70 %, $\text{B}_2 \text{O}_3$ 11 %, Soude 8%, Zn O 11%) permet de répondre à cette question. C'est le zinc entrant dans la composition de ce verre d'Iéna qui est la cause du phénomène et non la chaleur comme le pensait GUNTHER.

« D'ailleurs il suffit d'ajouter aux solutions « témoins en verre ordinaire (exempt de zinc), une trace « de métal pour obtenir, instantanément et à froid, un « spectre exactement superposable à celui des solutions « modifiées en verre d'Iéna.

« WILLSTATER (1908) avait d'ailleurs déjà signalé la « sensibilité de certains dérivés de la chlorophylle au « zinc contenu dans certains verres, notamment d'Iéna.

Ces expériences montrent que porphyrines et dérivés chlorophylliens possèdent la propriété de déplacer et de fixer le zinc « in vitro ».

Possèdent-elles également cette propriété « in vivo »?

*
* *

2° L'uroporphyrine prend du zinc au venin de Cobra.

Les analyses de DELEZENNE ont montré la très forte teneur en zinc du venin des serpents en général, et du venin de Cobra en particulier.

Nous reproduisons ci-dessous un tableau emprunté à DELEZENNE et donnant les teneurs en zinc de quelques échantillons de venin de Naja-tripudians.

	Poids du venin sec analysé	SO ⁴ Zn pesé mgr	Zinc pour 1.000
Naja-tripudians	0,990	13,7	5,6
Id.	0,990	13,2	5,4
Id.	1,122	14,4	5,2
Id.	0,830	10,2	4,9

« Dans le même ordre d'idée, MM. DERRIEN et Ch.
« BENOIT, utilisant la facile formation d'uroporphyrine
« zincique et les modifications spectrométriques et fluo-
« roscopiques qui l'accompagnent (*Bullet. Soc. Chim.*,
« 1928, t. 43, p. 521), réussirent à montrer que l'uropor-
« phyrine prend du zinc au venin de Cobra (très ra-
« pidement en solution ammoniacale, plus lentement
« en solution bicarbonatée sodique).

« Il y a là une expérience de cours (projection des
« modifications du spectre d'absorption et démonstra-
« tions fluoroscopiques faites comparativement avec

« une petite quantité de venin d'une part et un centième
« de milligramme de zinc d'autre part) pour illustrer
« les beaux travaux de DELEZENNE sur la Biologie du
« zinc.

« Il y a là aussi le point de départ de recherches
« concernant :

« 1° L'influence possible de porphyrines sur la toxi-
« cité des venins zincifères;

« 2° Une explication partielle probable de la plus
« grande résistance au venin, de certains homéother-
« mes nocturnes, à métabolisme porphyrinogène, plus
« ou moins notable (chevèche, hérisson, lérot, etc.). »

*
**

3° *Dans la porphyrie aigüe, les urines sont riches en uroporphyrine métallique. La quantité de zinc contenue dans ces urines est dix fois supérieure à celle des urines normales.*

Cette observation s'appliquant à la clinique humaine, vient confirmer les deux précédentes. En effet, MM. E. DERRIEN et Ch. BENOIT, continuant leurs investigations, ont étudié les urines d'un cas de porphyrie aigüe terminé par la mort. « Ils ont noté la pauvreté relative des urines en coproporphyrine, et la richesse en uroporphyrine, surtout à l'état de dérivé métallique, présentant deux bandes d'absorption dans le vert et non précipitable par l'acide acétique. Des absorptions fractionnées sur talc donnent l'uroporphyrine métallique, puis des mélanges d'uroporphyrine métallique et d'uroporphyrine; puis de l'uroporphyrine spectrométriquement pure. L'uroporphyrine a été caractérisée par l'obtention de son éther méthylique cristallisé. L'urine contient en outre

un composé spectrométriquement voisin de l' « hémochromogène sans fer » de Saillet et sa coloration foncée est due en majeure partie à des « urobilinoïdes » et des matières brunes « urofuscines ».

L'uroporphyrine métallique rappelant (par son spectre et par sa fluorescence orangée en lumière de Wood) l'uroporphyrine zincique, il a été demandé au docteur Paul CRISTOL un dosage de zinc dans les urines de 24 heures recueillies à la sonde: il a été trouvé 2 mg. 40 de zinc pour les urines de 24 heures, quantité dix fois supérieure à celle des urines normales qui, d'après S. GIAYA, ne contiennent que 0 mg. 25 de zinc par vingt-heures. » (E. DERRIEN.)

L'examen attentif des résultats contenus dans les trois types d'expériences que nous venons de relater conduit à l'hypothèse de travail que nous avons déjà indiquée dans notre introduction:

Fixer par les porphyrines qui en sont « avides » le zinc co-diastase des proliférations nucléaires pathologiques.

*
**

Par quel mécanisme la guérison spontanée de certains cancers peut-elle exceptionnellement se produire?

A. LUMIÈRE répond: « Dès qu'une cellule cesse de se multiplier, c'est-à-dire d'élaborer des matériaux neufs, ses colloïdes propres murissent et vieillissent; ils perdent leur aptitude à la reproduction. *Si donc l'on parvient à arrêter pendant un temps suffisant la prolifération, les éléments constitutifs de la tumeur ne pourront plus se reproduire.* »

Inhiber ce processus a été la préoccupation de certains chercheurs. Quelques rares essais ont été tentés dans ce sens; il faut citer les injections de choline (Eucytol), d'oxycholine, d'autoxycholine, tentées par RAPP, SZESI, FRANKEL, FUHLER, après les expériences de FARKAS, TAUGI, etc.

Des trois expériences capitales citées plus haut, il semble résulter que si la porphyrine, agissant « *in vivo* » sur les complexes diastasiques de la prolifération nucléaire, réussissait à fixer le zinc avec la même facilité qu'elle réalise « *in vitro* » la fixation de ce métal « fortement lié » au complexe protéosique actif des venins, il pourrait en résulter *l'inhibition du processus cellulaire*.

Pour justifier cette hypothèse de travail, faisons appel aux conclusions mêmes de P. CRISTOL.

« L'étude des tissus cancéreux et des organes leucémiques nous a permis aussi de vérifier et de confirmer l'hypothèse de M. DELEZENNE sur le rôle du zinc dans l'organisme: ce métal y remplit sous une forme appropriée la fonction de *catalyseur dans les phénomènes d'hydrolyse des phosphatides et des acides nucléiques*. »

Si donc nous arrivions à l'aide de porphyrines à fixer le zinc, catalyseur des « diastases cancérigènes », pourrions-nous ainsi à inhiber ce processus de prolifération nucléaire.

..

En outre une question se pose. Y a-t-il une relation quelconque entre les diastases des venins à zinc codiastatique (fixable « *in vitro* » par l'uroporphyrine) et les

diastases présidant à la prolifération nucléaire dans les tissus cancéreux?

Un argument intéressant emprunté à la thèse de C. DELEZENNE nous permet de répondre en éludant en partie ce qu'il y a de trop précis dans la question :

« Certains venins ont une action vraiment élective
« sur les noyaux; un fait singulièrement significatif
« par son caractère tout à fait exceptionnel le démon-
« tre. Chez un animal (grenouille) *ayant succombé tar-*
« *divement* à l'injection d'une *faible dose de venin*
« de Cobra, nous avons, avec M. A. PETTIT, constaté des
« *karyokinèses*, dans les cellules nerveuses de la
« moelle. »

Nous avons souligné volontairement dans ce texte : faible dose, tardivement, karyokynèse.

*
**

Mais une objection peut se présenter : *La porphyrine* ne prend-elle pas le zinc des cellules physiologiques?

« On sait que les propriétés des cellules cancéreuses
« diffèrent quelque peu de celles des cellules des tissus
« sains, en ce sens qu'elles sont plus sensibles que ces
« dernières à l'action de certains agents *chimiques* et
« physiques. Le radium et les rayons X dans des con-
« ditions de qualité et de dose convenable, peuvent al-
« térier la cellule néoplasique en respectant dans une
« certaine mesure la cellule normale. » A. LUMIÈRE.

La porphyrine agit-elle de même?

L'état actuel de l'expérimentation semble permettre une réponse favorable.

Nous observons dans les urines de lapins traités au sulfonal, et surtout dans celles de femmes faisant de

la porphyririe sulfonalique, le spectre classique des porphyrines. Tandis que celui des porphyrines zinciques n'a été constaté que dans les cas de désintégration et de perturbation cellulaires qui accompagnent les cas de porphyririe essentielle.

Il est vrai que E. DERRIEN a pu faire apparaître des porphyrines zinciques, chez la chevèche, mais seulement en ajoutant au sulfonal porphyrinogène une petite quantité d'oxyde de zinc. L'organisme a réalisé dans ces conditions la formation du pigment métallique à partir du zinc surajouté.

Préoccupé de bien préciser l'action de la porphyririe vis-à-vis du zinc physiologique, nous poursuivons, sur les conseils du professeur COURRIER, une série d'expériences, actuellement en cours.

La folliculine hormone physiologique produisant, sur une femelle castrée au repos une *hyperplasie* vaginale avec prolifération nucléaire extrêmement abondante, est-elle modifiée dans son action par un état de porphyririe expérimentale ?

En réalité, les expériences de COURRIER (1924) sur l'action de cette folliculine chez le hérisson femelle (homéotherme nocturne à métabolisme porphyrinogène) ont montré qu'à la fin de l'hibernation, l'hormone n'était pas modifiée dans son activité.

CHAPITRE IV

Moyens de provoquer et de déceler les états porphyriques

Médicaments producteurs de porphyrinurie

L'hypothèse de travail (utiliser des porphyrines pour inhiber le processus de division cellulaire, en agissant sur le zinc, catalyseur des proliférations nucléaires) nous amène à rechercher par quel procédé nous déclencherons l'état de porphyrie nécessaire.

Trois méthodes s'offrent à nous, de valeur tout à fait inégale :

- 1° Injections de porphyrines;
- 2° Utilisation de préparations porphyrinogènes à base de plomb;
- 3° Ingestion de sulfonal ou de trional.

Les injections de porphyrines

La première pensée qui vient à l'esprit est de réaliser l'état de porphyrie, en utilisant les porphyrines. Cette méthode aurait évidemment le très gros avantage de créer à tout coup et à coup sûr, l'état désiré, en imprégnant très-rapidement l'organisme de pigment.

Des expériences de H. HERMANN et F. PORTES (1928), de H. HERMANN et F. CAUJOLLE (1929), des observations de Mlle Pozzo di Borgo, il ressort nettement que l'élimination de ces composés se fait rapidement par l'urine, mais aussi et plus vite encore, par la voie biliaire. Quelques minutes après l'injection dans les veines d'une solution d'hématoporphyrine, le choledoque déverse le pigment dans le duodénum. Tout se passe comme si le foie reconnaissant le pigment tétrapyrrolique très voisin de la bilirubine, l'éliminait rapidement à cause de cette analogie moléculaire.

Donc, si l'imprégnation médicamenteuse peut être très intense, elle paraît aussi trop éphémère.

Aussi doit-elle céder le pas, du moins momentanément, à une médication chimique porphyrinogène.

Toutefois la thérapeutique directe par les pigments pourrait avoir éventuellement son intérêt : on la réserverait aux individus non « sensibles » incapables de présenter l'état de porphyrie.

Dans l'utilisation de cette thérapeutique directe des précautions spéciales que nous indiquerons ultérieurement devraient être prises pour éviter les accidents dus aux propriétés photodynamiques des porphyrines fluorescentes.

Les médications à base de plomb

Les traités de toxicologie signalent la porphyrinurie comme symptôme des intoxications saturnines graves. On pourrait donc s'adresser aux composés de ce métal pour obtenir la production des porphyrines destinées à fixer le zinc.

Les succès déjà obtenus avec les préparations plombiques dans l'usage de la thérapeutique anticancéreuse

remontent à THOMAS GOULARD (1697-1784). Ils incitent à rechercher si les résultats qui paraissent nets, quoique parfois inconstants, ne pourraient pas se rapporter en partie à l'action porphyrinogène du médicament.

Les préparations utilisées sont peu nombreuses : plomb colloïdal (de Bredig), iodure de plomb, le composé plombique des laboratoires Lumière, l'oxyde de plomb colloïdal fixé sur le glycogène apparaissent comme les plus intéressants.

Certains auteurs ont renforcé l'action du métal par des extraits d'organe ou par l'effet surajouté des agents physiques, ce qui complique l'observation.

Des résultats encourageants ont été obtenus par les auteurs anglais BLAIR-BELL, H. WOOLFENDER, H. WILLIAMS.

Ces expérimentateurs ont traité, par une préparation à base de plomb, 227 malades atteints de tumeurs malignes. Ils employaient une suspension électrique de plomb métallique en milieu aqueux contenant 4 %, de gélatine et 0,27 % de chlorure de sodium, 0,5 % de chlorure de potassium, 0,27 % de chlorure de calcium. Le tout stérilisé par ébullition.

Les injections étaient faites par la voie veineuse.

Les résultats se chiffrent par dix améliorations et trente guérisons complètes (1).

Seule, une étude approfondie de ces observations permettrait de dire, si dans les cas de guérison, la médication a été poussée, comme c'est le cas dans l'usage du sélénium jusqu'aux doses para-léthales.

Il serait utile à notre hypothèse de travail de connaître le détail des analyses d'urines et aussi les constatations des autopsies.

(1) *The Lancet*, 13 mars 1926.

Les recherches récentes (1928) de G. LÆWY et J. LOISELEUR, qui ont utilisé l'oxyde de plomb colloïdal sur glycogène, en solution isotonique à 5 0/00, sont, à ce point de vue, intéressantes à détailler.

Les essais de toxicité sur le chien ont montré qu'il existait des différences individuelles assez notables dans la susceptibilité au plomb.

Parmi les caractères anatomo-pathologiques relevés à l'autopsie, il faut noter la localisation des lésions sur la terminaison de l'intestin, le cœcum et les ganglions du mésentère. « Le foie est congestionné et gros, il présente des zones congestives irrégulièrement réparties; le reste montre des zones d'infarctus; dans les reins on trouve un léger exsudat dans la capsule glomérulo-capsulaire, un état de tuméfaction trouble de l'épithélium des tubes contournés. »

En clinique humaine, l'organisme présente une remarquable tolérance pour les « préparations de l'oxyde de plomb colloïdal sur glycogène ». Nous notons particulièrement ce détail: *la femme est plus sensible* (il en est de même pour le sulfonal); de plus grandes quantités peuvent être injectées chez l'homme avant les premiers symptômes d'intoxication.

Nous présentons intégralement l'exposé des auteurs.

« Un des premiers indices de l'intoxication saturnine est le liseré gingival de BURTON, visible aux gencives inférieures dans certains cas très précocement. Les nausées surviennent assez fréquemment... Elles ont l'inconvénient de diminuer l'alimentation des malades déjà fatigués et en mauvais état de nutrition.

« L'anémie est constante lorsqu'on atteint 300 milligr.

« Les coliques de plomb, les tremblements sont des signes de profonde intoxication. Dès que ces signes apparaissent, il convient de mettre le malade à la

« diète calcique (lait, lactate de calcium) pour aider à
« la fixation du plomb dans le squelette, ainsi que le
« conseillent AUB et HUNTER. »

Les urines ont été surveillées au cours du traitement au point de vue chimique et histologique. Le traitement n'a jamais eu pour effet l'apparition d'albumine et les malades dont les urines contenaient de l'albumine avant leur traitement n'ont pas présenté d'augmentation de leur taux d'albumine.

Jamais dans les urines on n'a trouvé de cellules rondes ni de cylindres.

Au contraire l'urobiline apparaît dans l'urine généralement dès la première injection de plomb et on l'observe constamment au cours du traitement à un taux plus élevé que la normale.

En résumé, le traitement tel qu'il est pratiqué par les auteurs (50 milligr. par semaine, jusqu'à 300 milligr., repos d'un mois, puis nouvelle série), ne semble causer aucune perturbation rénale; mais l'apparition de l'urobiline peut être considérée comme l'indice d'une réaction hépatique...

Il n'est nulle part question de porphyrines et nous nous proposons, fidèle à notre hypothèse de travail, d'en rechercher systématiquement la présence, chez les sujets traités par les préparations à base de plomb. La présence d'uroporphyrine zincique, l'augmentation du taux du zinc dans les urines de cancéreux améliorés par ces traitements seraient des arguments à l'appui de notre thèse.

Le plomb est aussi porphyrinogène et les quelques améliorations ou les quelques succès obtenus par l'emploi des préparations plombiques tiennent peut-être, ainsi que l'ont suggéré MM. E. DERRIEN et F. PORTES, à l'action porphyrinogène de ce métal « *chez des sensibles* ».

On s'expliquerait ainsi les variations nettes de l'action du plomb que les auteurs ont observé.

A côté de cela, ajoutons nous en rappelant le fait bien connu pour le sulfonal et le genre Homo, il y a de grandes différences de sensibilité porphyrinogène des sujets en expérience.

« Des guérisons spontanées de tumeurs malignes ont
« pu être constatées seulement chez des malades, ayant
« été atteints d'affections intercurrentes de la plus ex-
« trême gravité les ayant conduits *au seuil de la mort*
« (on serait tenté, à première vue, de voir là, et en pre-
« mier lieu, une question de pH dont on sait l'importan-
« tance dans le terrain cancéreux) ou bien chez des
« sujets traités par des poisons séléniques, plombiques
« ou autres, à doses *para-mortelles*. »

Nous n'avons aucune expérience personnelle de l'action du sélénium, dont nous rechercherons cependant ultérieurement, toujours fidèle à notre hypothèse de travail, l'action porphyrinogène. Mais nous avons vérifié expérimentalement et noté dans la littérature médicale, la formation de porphyrine dans l'intoxication (ici *para-mortelle*) par les composés du plomb. Il nous sera permis, en admettant qu'une telle gravité d'intoxication puisse amener des troubles humoraux favorables à la guérison de la tumeur, de réaliser dans une expérimentation ultérieure des cas d'intoxication par le plomb pour rechercher la formation possible de porphyrine zincique.

Action du sulfonal

Les recherches bibliographiques sur la porphyrie sulfonalique ne permettent pas de trouver un document de

pathologie expérimentale antérieur à l'utilisation clinique du sulfonal, signalant la porphyrie toxique, consécutive à son emploi. Aussi serait-on tenté de croire que les effets hypnotiques du médicament accaparaient l'attention des premiers expérimentateurs, surtout préoccupés de fixer la dose limite qu'il ne fallait pas dépasser.

BAUMANN et KAST, en 1886-1887, avaient étudié attentivement l'action du sulfonal, par des expériences minutieuses sur des cobayes, des lapins et des chiens, et même sur l'homme. Mais la porphyrinurie n'était pas signalée parmi les symptômes de l'intoxication.

Il semble même que les premières manifestations de la porphyrie sulfonalique se produisirent à l'insu des expérimentateurs.

En 1891, BRENLAUER publie à Vienne une série d'observations sur l'intoxication chronique par le sulfonal, et il signale en outre des « *urines rouges* » dans tous les cas.

KAST, l'année suivante, mentionne également des *urines couleur porto*.

Enfin JASTROWITZ et SALKOWSKY indiquèrent pour la première fois en 1894 « des urines couleur grenat renfermant beaucoup d'hématoporphyrine ».

Ce fut le point de départ de notre connaissance de la porphyrie sulfonalique.

Tous les cas cités par les auteurs précédents se sont terminés par la mort. On trouve de plus dans la littérature des observations de malades ayant reçu de fortes doses de sulfonal, sans que pour cela la mort survienne et qui ont toujours présenté des urines de couleur normale. (CRAMER-RABBAS.)

« Pourquoi les mêmes doses, données dans le même laps de temps, sont-elles parfaitement tolérées par certains tandis que chez d'autres, elles amènent des accidents d'intoxication parfois très grave? Peut-

« être s'agit-il d'une idiosyncrasie particulière variant « avec chaque individu. » (WOLTERS, *Th. Bordeaux*, 1895, p. 57.)

Ici se pose donc le problème des réactions individuelles : la susceptibilité variable des organismes humains au médicament.

R. LAFONT, M. POZZO DI BORGO ont fait une étude complète de la porphyrie sulfonaliqne et ont montré la justesse de cette hypothèse.

De l'ensemble de toutes ces constatations, il résulte que tous les organismes ne réagissent pas uniformément à l'intoxication sulfonaliqne. Certains font de la porphyrinurie avec de très faibles doses, d'autres exigent des doses beaucoup plus fortes, d'autres enfin n'en font pas, quelles que soient les doses employées.

Aussi pouvons-nous schématiquement diviser les individus en deux groupes :

1° Ceux qui font de la porphyrie : ce sont les « *sensibles* » ;

2° Ceux qui n'en font pas.

C'est à ce deuxième groupe que nous réserverions, comme nous l'avons déjà vu, les injections directes des pigments porphyriques.

Certains sujets, les femmes surtout, montrent une sensibilité toute spéciale et une tendance en quelque sorte constitutionnelle à présenter à la moindre médication sulfonaliqne un état de porphyrie aiguë, que de faibles doses de sulfonal réussissent à entretenir.

En nous rapportant à cette conclusion si bien mise en évidence par A. LUMIÈRE — l'activité cancérolytique d'un médicament est fonction de l'agression toxique, brutale, qu'il produit sur un organisme — il ne paraît pas nuisible de lier à l'action toxique générale du sulfonal, son activité porphyrinogène. Tant que dure l'ef-

fet hypnotique, toxique, il apparaît des pigments dans l'organisme et leur activité possible sur la cellule cancéreuse devrait, semble-t-il, pouvoir s'exercer dans des conditions encore plus favorables sur un organisme intoxiqué et moins résistant.

Action du Trional

Le trional, diéthylsulfone ethylméthylméthane, présente sur le sulfonal l'avantage d'une plus grande solubilité.

Tandis que le sulfonal est à 15° soluble dans 500 parties d'eau, le trional en exige seulement 320 parties. C'est là un avantage pour la préparation des solutions pour injections hypodermiques qui contiennent, sous le même volume, une plus grande quantité d'hypnotique.

Ce détail a son importance dans les essais médicamenteux chez les petits animaux.

Les auteurs sont d'accord pour admettre que Sulfonal et Trional ont une action presque identique. Toutefois, comme (1) ce, « dernier est plus soluble et par suite plus « rapidement absorbé, il agit beaucoup plus rapidement. Son action hypnotique se manifeste en effet de 10 à 20 minutes après l'ingestion d'une dose de 1 gr. (dans 250 cc. d'une boisson chaude). »

Le Trional renfermant 3 radicaux C^2H_5 , on admet que ce corps, qui est plus hypnotique, est aussi un peu plus toxique que le sulfonal (qui ne contient que deux groupements méthyle).

(1) Dorvault *L'Officine*, p. 1413. Edit. 1928.

Un autre avantage du Trional est sa solubilité relativement grande dans l'huile (1 pour 20) — ce qui peut permettre des traitements d'entretien, les corps en solution huileuse passant pour être moins vite absorbés que ceux en solution aqueuse.

Nous n'avons envisagé que le Sulfonal, Trional et Plomb qui sont les composés classiques, auxquels est lié l'idée de porphyrie, réservant l'étude des autres composés porphyrinogènes existant ou à trouver qui pourraient éventuellement être utilisés pour provoquer cet état de porphyrie.

Méthodes analytiques de recherche et de dosage des Porphyrines

Les différences individuelles peuvent présenter des inconvénients et seraient capables de soustraire éventuellement quelques malades à la médication proposée; mais elles nous montrent bien, elles nous incitent à éprouver la sensibilité des sujets en traitement, ceux-ci réagissant avec une dose moindre, ceux-ci exigeant une dose plus élevée. La constatation de cet élément variable est une invitation à la surveillance sévère des malades dont on doit suivre journellement par l'étude de l'état clinique et les diverses méthodes de laboratoire, l'état de porphyrie.

Passons en revue les différentes méthodes capables de mettre en évidence les porphyrines.

Ces méthodes sont nombreuses. GARROD, MAC MUNN, HAMMARSTEN et SALKOWSKY, RIVA et SOJA, SAILLET, NEBELTHAU, s'occupèrent de caractériser le pigment dans

les urines. NEUBAUER et VOGEL précisèrent certains détails de manipulation.

R. LAFONT (1922) et M. POZZO DI BORGO (1928) ont fait une étude critique des différentes méthodes employées.

Dans les cas habituels, les petites quantités de porphyrines contenues dans les urines ne permettent pas la spectroscopie directe: la présence d'autres pigments gêne beaucoup. On se préoccupe donc d'isoler ces porphyrines, de les concentrer dans de petites quantités de solvants appropriés, d'examiner les spectres caractéristiques.

Dans les urines on a pu isoler les pigments: *a*) par entraînement (phosphates précipités par la soude, traitement par les acétates de plomb neutre et basique); *b*) par extraction par l'alcool amylique, l'éther acétique ou l'éther en milieu fortement acétique; *c*) par relargage.

Ces différentes méthodes peuvent être utilisées dans des cas bien définis, certaines présentent quelques imperfections, d'autres se heurtent à des difficultés de manipulation. L'urine de certains animaux est parfois très riche en pigments divers, la quantité émise peut être minime. D'autres facteurs mal connus empêchent parfois la précipitation, la concentration et, partant, l'identification des porphyrines.

Aussi les chercheurs, préoccupés de déceler avec certitude la présence des pigments non seulement dans l'urine, mais aussi dans les tissus, ont-ils proposé des techniques plus précises. Une connaissance plus approfondie des propriétés fluorescentes des porphyrines, les recherches entreprises sur ce sujet et la découverte de « l'étrange lumière de Wood », excitant remarquable des fluorescences, ont permis de mettre au point une méthode de « prospection » des porphyrines qui, une

fois décelées, peuvent être suivies dans les temps successifs des traitements chimiques en assurant la concentration.

Cette concentration réalisée, l'étude spectroscopique permet l'identification par la position des bandes caractéristiques dans les spectres alcalin et acide.



Les deux caractères analytiques fondamentaux étant la fluorescence dans la gamme des rouges (caractère non spécifique) et les spectres d'absorption (réaction spécifique) nous avons, dans nos recherches des porphyrines, pratiqué l'examen systématique à la lumière ultra-violette (3650 Å°) des tissus et des liquides que nous désirions analyser.

La fluorescence bien constatée, nous avons fait un examen spectroscopique ou microspectroscopique pour identifier le pigment décelé à la lumière de Wood. Cette identification est d'autant plus nécessaire que la fluorescence rouge indicatrice peut être donnée par d'autres composés (la chlorophylle par exemple).

Les problèmes analytiques posés par la découverte d'une fluorescence rouge révélatrice de porphyrine dans un tissu ou un liquide, diffèrent toujours un peu. Nous donnons ici quelques méthodes récentes utilisées pour la caractérisation et le dosage des pigments.

MÉTHODE DE E. DERRIEN

Urines

Un volume d'urine variable suivant l'intensité de la porphyrinurie est fortement acidifié par l'acide acétique

et extrait par un égal volume d'éther. L'éther décanté est lavé par agitation avec de l'eau distillée et agité avec quelques centimètres cubes d'une solution aqueuse d'HCl à 5 %.

Obtention du spectre acide

Les porphyrines passent dans cette solution et lui communiquent une teinte pourpre et une fluorescence rouge. Au spectroscope on aura un spectre d'absorption à trois bandes (c'est le spectre acide dans lequel deux bandes surtout sont très visibles).

Obtention du spectre alcalin

La solution chlorhydrique est additionnée d'acétate de soude en poudre pour transformer l'acidité chlorhydrique en acidité acétique, puis reprise par une faible quantité d'éther qui se colore en rose et présente au spectroscope un spectre d'absorption à quatre bandes qu'on retrouvera dans tous les classiques.

Recherche dans les tissus

Après broyage, le tissu est traité par l'éther pur (purifié suivant une technique précise, indispensable si on veut procéder au dosage) auquel on ajoute 25 % d'acide acétique pur. Après quelques jours on filtre, on lave à différentes reprises l'éther avec de l'eau distillée et on traite par quelques centicubes d'une solution titrée d'HCl. En présence d'autres pigments on ajoute CH_3COONa , puis on reprend par l'éther, etc..

Dosage

E. DERRIEN a signalé dans une note récente (*Bulletin Société Chimie Biologique*, t. VIII, n° 3, mars 1926)

que, pour suivre les variations quantitatives des porphyrines, ne pouvant disposer de spectrophotomètres coûteux, il a imaginé un procédé de dosage de traces de substances fluorescentes (et en particulier de porphyrines). Il emploie des solutions titrées de substances de fluorescence complémentaire, en prenant comme terme du dosage l'extinction de la fluorescence.

Signalons simplement que I. FABRE et H. SIMONET ont utilisé une méthode spéciale pour doser la porphyrine dans la glande de Harder du rat. Cette méthode pourrait éventuellement être employée.

*
**

Plus récemment (*Archives de la Soc. des Sc. Méd. et Biol.* de Montpellier, 1929, fasc. VIII, p. 458), E. DERRIEN et Ch. BENOIT ont préconisé les méthodes suivantes :

Pour les *urines* :

« Emploi de la fixation sur le talc.

« *a*) Agitation de l'urine acidifiée par l'acide acétique que cristallisable durant une minute environ avec le talc.

« *b*) Filtration sur Büchner.

« *c*) Lavage du talc par une solution de $\text{NH}_4 \text{OH}$. N
« jusqu'à ce qu'il passe incolore.

« *d*) Lavage du talc à l'eau distillée jusqu'à disparition de l'acidité acétique.

« *e*) Traitement du talc par une solution de $\text{NH}_4 \text{OH}$. N
« jusqu'à ce que la solution ne passe plus fluorescente
« en rouge en lumière de Wood.

« *f*) examen au spectroscope.

Pour donner quelques exemples, des procédés employés par ces auteurs pour rechercher et étudier les pigments contenus dans les organes prélevés à l'issue d'un cas de porphyrie aiguë, nous ne saurions mieux faire que de citer *in extenso* leur si précieuse observation.

1° *Foie.*

« En lumière de Wood le foie présentait une
« fluorescence rouge intense, paraissant localisée aux ca-
« nalicules biliaires. Mais il faut noter que la fluores-
« cence rouge, depuis longtemps signalée de certains
« produits d'oxydation de la bilirubine, notamment la
« cholestéranine, vient ici compliquer le problème.

« 225 gr. de tissu hépatique sont broyés et mis à ma-
« cérer durant 48 heures dans un mélange comprenant
« 50 cmc. d'acide acétique cristallisable et 200 cc d'éther
« purifié.

« Après filtration à la trompe l'éther de coloration
« brunâtre est lavé à différentes reprises avec de l'eau
« distillée et traité par une solution d'HCl à 1,53 N.

« Celui-ci, fluorescent en rouge, en lumière de Wood,
« est neutralisé au rouge congo avec une solution sa-
« turée d'acétate de soude et repris par l'éther pur où
« toute la fluorescence rouge passe.

« 2° *Bile.*

« 12 gr. 60 de bile sont placés dans l'obscurité durant
« 24 heures dans le mélange suivant : 10 cc d'acide acé-
« tique cristallisable et 40 cc d'éther purifié.

« Après décantation l'éther est lavé à plusieurs re-
« prises à l'eau distillée et présente une coloration ver-
« dâtre.

« Traité par HCl 2N, celui-ci prend une coloration
« bleue-violacée-rougeâtre et présente une fluorescence
« rouge intense en lumière de Wood. Cette solution
« chlorhydrique traitée par $\text{CH}_3\text{COO Na}$ jusqu'à neu-
« tralisation au rouge Congo et agitée avec de l'éther
« pur, cède sa fluorescence rouge en presque totalité. »

« 3° *Rein*.

« Fluorescence rouge à la coupe en lumière de Wood.
« 121 gr. 700 de rein, broyés sont mis à macérer à
« l'obscurité pendant sept jours dans le mélange sui-
« vant : 30 cc d'acide acétique cristallisable et 120 cc
« d'éther purifié. Après filtration à la trompe, l'éther
« brun-rougeâtre lavé à plusieurs reprises à l'eau dis-
« tillée présente une fluorescence rouge en lumière de
« Wood. Après agitation avec une solution d'HCl
« 1,53 N celui-ci prend une coloration pourpre et pré-
« sente une fluorescence rouge intense.

« Après neutralisation par l'acétate de soude au
« rouge Congo, cette solution, traitée par l'éther pur,
« y laisse passer toute la fluorescence rouge. »



Nous avons employé avec succès ces différentes métho-
des à la fois sensibles et sûres. Pour préciser la nature
exacte des pigments découverts il appartient de les sé-
parer (fractionnement sur talc), puis une fois isolés,
d'étudier leur spectre dans différents solvants.

Ajoutons encore quelques considérations qui décou-
lent de la pratique du laboratoire. Les porphyrines
présentant le phénomène de la fluorescence, trois faits
importants sont à souligner :

1° La lumière émise par fluorescence peut être classée dans la gamme des rouges pourpres, rouges orangés. La nuance et l'intensité de cette fluorescence varient, non seulement avec la nature et la qualité du pigment, mais aussi avec le solvant dans lequel on l'examine;

2° Il faut toujours penser qu'on peut rencontrer en biologie expérimentale des porphyrines que la lumière transforme, tandis qu'elle détruit ou modifie après un certain temps les aspects fluoroscopiques des pigments;

3° Certains composés métalliques des porphyrines n'étant pas fluorescents, il ne faudra pas, lorsqu'on aura constaté l'absence de toute fluorescence, nier systématiquement la présence des porphyrines, les pigments pouvant être engagés dans une de ces combinaisons métalliques.

*
* *

En résumé :

Quels que soient les procédés employés pour provoquer la porphyrinémie et la porphyrinurie, le but de la méthode que nous étudions est de rapporter (l'expérience aidant) à la présence dans l'organisme du pigment fixateur de zinc, les effets thérapeutiques attendus.

Pour être précis disons : Nous donnons du sulfonal exclusivement pour former des porphyrines. C'est des pigments seuls que nous attendons l'effet.

Les mécanismes qui président à la formation des pigments étant encore mal élucidés, nous ne saurions prévoir, par des expériences préalables réalisées « *in vitro* », quel sera chez un individu donné l'effet du médicament.

D'autre part, l'observation en thérapeutique expérimentale et en clinique humaine d'individus « sensibles » et « non sensibles », nous montrant l'existence de sujets inaptes à former des porphyrines, nous sommes amenés à vérifier dans tous les cas, par toutes les réactions actuellement connues, la présence du pigment dans l'organisme et en particulier dans les urines.

Cette action thérapeutique ne se bornerait-elle qu'à un arrêt de développement ou amènerait-elle une action de désagrégation sur la tumeur? C'est là une question que seule l'expérimentation peut résoudre.

Le sulfonal ou les préparations de plomb peuvent évidemment avoir une action propre.

Mais le but de nos recherches est de réaliser par la formation de porphyrine zincique (le zinc étant emprunté aux éléments qu'utiliserait la tumeur), une action thérapeutique par inhibition du processus de division cellulaire.

Cette action thérapeutique résiderait dans la démolition de l'édifice moléculaire complexe de la « diastase » dont le « zinc » est l'élément adjuvant indispensable.

L'observation dans les urines de porphyrines sera donc un indice de l'activité possible du médicament employé. L'observation d'uroporphyrine zincique, la constatation d'une élimination de zinc, par les urines, en quantité plus abondante qu'avant toute médication, seront également considérés comme un indice particulier à noter.

Ces recherches représentent donc un certain degré de complexité; elles nécessitent des investigations, des identifications et des dosages spectrométriques, voir même une sélection d'individus à traiter.

A ces seules conditions, les résultats observés, quel que soit leur sens, pourront être considérés comme valables.

Nous verrons, dans l'exposé des premières expériences que nous publions ici, et que l'inflexible rigueur de la scolarité à terminer par cette thèse, nous oblige à présenter incomplet, combien ces recherches sont délicates. Le but de ce travail est d'ailleurs beaucoup plus de situer le problème thérapeutique en en fixant les modalités que d'apporter une contribution, même élémentaire, à sa solution.

Nous avons pensé, en agissant ainsi, satisfaire les chercheurs qui nous ont demandé les documents nécessaires pour s'engager avec nous dans la voie de l'expérimentation qui, en matière de cancérologie, doit être abondante pour être utile.

CHAPITRE V

Expérimentation

Pour réaliser l'expérimentation projetée, il était indispensable de fixer au préalable deux techniques :

- a)* Celle de la cancérisation par le goudron.
- b)* Celle de la production des porphyrines sulfonali-ques dans l'organisme cancérisé.

Nous les avons étudiées successivement afin de mieux les adapter aux conditions locales. Nous indiquerons au cours des paragraphes qui vont suivre les observations particulières qui découlent de notre pratique.

Nous avons parfois mené de front ces deux ordres de recherches : cancérisation et porphyrinogénie. Nos résultats montrent bien qu'une pareille conduite est dangereuse et qu'il sied de fixer successivement les modalités des agressions toxiques du goudron cancérigène et des médicaments porphyrinogènes.

Cancer du goudron

Pour réaliser nos premiers essais thérapeutiques, nous avons utilisé des souris blanches (*mus musculus*) cancérisées par badigeonnages au goudron. Ces expériences nous ont donné un pourcentage élevé de pertes. La fra-

gilité bien connue de la souris blanche s'est encore avérée plus grande lorsqu'elle a été soumise à une double agression toxique : goudron et sulfonal.

Il semble bien que nous eussions dû recourir à la greffe des tumeurs. Mais il est bien connu que :

« Les greffes ne réunissent que sur des animaux bien
« portants. C'est le contraire de toutes les autres mala-
« dies, il suffit d'infecter l'animal ou de troubler sa
« nutrition pour que la greffe échoue. »

Les animaux sur lesquels nous avons expérimenté avaient été préparés par MM. J. MONTPELLIER et J. BONOMO. Les badigeonnages sur la région dorsale poursuivis pendant plusieurs mois — condition indispensable à la persistance des papillomes néoformés — avaient régulièrement provoqué les modifications hyperplasiques primitives, caractéristiques du cancer du goudron.

Au cours de cette préparation, un certain nombre d'animaux furent soumis à l'action d'un badigeonnage avec du goudron additionné de chlorure de zinc à 1 p. 80. Il s'agissait de savoir, si la présence de ce métal (sous la forme de sel minéral) aurait soit un effet irritatif s'ajoutant à celui du goudron, soit, par le métal lui-même, une action adjuvante de l'activité cancérogène.

Les résultats de cette expérimentation ont été publiés dans l'*Algérie Médicale* (novembre 1929).

Au 100^e jour de l'expérience, six souris survivent encore, cinq présentent une peau absolument nette, la sixième de tous petits papillomes; alors que les souris badigeonnées avec le goudron simple montrent au niveau de la nuque des papillomes particulièrement nets, typiques.

L'adjonction de Zn Cl_2 au goudron a réalisé un retard, même une suppression totale de l'action hyperplasique du goudron.

Comment expliquer ce fait ? Pouvait-on logiquement s'attendre à une accélération des phénomènes de néoformation ?

L'expérience était à tenter.

Mais il semble bien évident que le Zn , codiastase des venins, agent des modifications nucléaires physiologiques et pathologiques, ne se trouve pas quand il joue ce rôle dans le même état que dans le chlorure de Zn .

Nous avons indiqué précédemment qu'il se trouvait fortement lié à un complexe protéosique. On sait également que DELEZENNE n'a pas réussi à réactiver des venins en leur ajoutant du Zn sous forme minérale.

Une autre explication très simple se présente immédiatement à l'esprit. Le chlorure de zinc, caustique très utilisé, a pu réaliser la destruction des papillomes naissants.

Une hypothèse très ingénieuse et très séduisante, nous est suggérée par M. le professeur PINOY : le chlorure de zinc introduit dans le goudron s'est peut-être uni chimiquement (par un mécanisme qu'il conviendrait de déterminer) avec l'élément cancérigène inconnu de ce goudron. Une étude comparative de différents produits de distillation obtenus à partir d'échantillons de goudron pur et de goudron zinc, pourrait éventuellement nous fixer sur ce point. Nous avons entrepris cette recherche dont on voit à priori tout l'intérêt. Il serait souhaitable qu'à la méthode empirique, grossière, actuellement employée, se substitue une méthode véritablement scientifique. La connaissance de la constitution chimique du principe cancérigène permettrait non seulement de réaliser la cancérisation dans de meilleures conditions

de succès, mais aussi on pourrait espérer que des recherches systématiques effectuées avec et sur cette molécule nous éclairerait sur la pathogénie des lésions déclenchées et suggèreraient peut-être l'idée d'une thérapeutique préventive.

Ceci est du domaine de l'hypothèse. Mais en matière de cancer et devant les nombreuses inconnues que comporte encore ce problème, il ne saurait y avoir de recherches superflues.

C'est le cas de répéter encore avec BUFFON: « Rassemblons des faits pour avoir des idées ». Mais cette étude, qui demandera encore de longs mois d'expérimentation, sort du cadre que nous nous sommes actuellement délimité. Nous nous proposons de la poursuivre.

L'hypothèse de travail que nous avons exposée dans les pages qui précèdent ne saurait recevoir une confirmation ou une infirmation du très petit nombre de faits que nous nous sommes efforcés de rassembler. En matière de cancérologie expérimentale il faut avancer prudemment et vouloir surtout se préoccuper d'accumuler des documents.

La cancérisation d'un organisme animal donné demandé, pour être réalisée, un certain nombre de conditions, tenant aussi bien à l'agent cancérigène qu'aux modalités réactionnelles des animaux en expérience. La cancérisation à l'aide du goudron se heurte déjà à la difficulté de trouver un produit actif et à la résistance plus ou moins grande des animaux.

S'il existe une prédisposition constitutionnelle chez certaines souris appartenant à tels ou tels élevages, et si l'on admet l'hypothèse d'un parasitisme nécessaire, il semble bien cependant que les néoplasies demandent pour se manifester la présence dans le goudron d'un certain produit qui, jusqu'ici, n'a pas encore été isolé, et qui agit d'une manière en quelque sorte spéci-

que sur les cellules du revêtement cutané, ou modifie, suivant certaines hypothèses, la nutrition du sujet traité. Il reste évident que l'isolement de ce produit à l'état de pureté serait un véritable avantage.

Les expériences que nous avons citées et qui signifient tout au moins un retard à la cancérisation par l'adjonction de Zn Cl_2 à 1/80^e au goudron, invitent non seulement à étudier les sels de zinc, mais aussi toute une autre série d'éléments minéraux : cuivre, plomb, arsenic, phosphore...

L'accélération ou le retard constatés dans des séries expérimentales nombreuses peuvent conduire à une meilleure compréhension des phénomènes qui amènent la formation des néoplasies expérimentales.

S'agit-il de modifications purement locales, un cancer se greffe-t-il sur des cellules excitées par les produits irritants du goudron ? Le goudron agissant sur l'état général de l'animal crée-t-il une modification des humeurs ou une perturbation de l'équilibre des tissus ?

Comparer entre eux les produits de distillation de goudrons cancérigènes et non cancérigènes, les mêmes produits de goudron à activité modifiée par des éléments minéraux, constitue, semble-t-il, une première méthode pour arriver à connaître la nature moléculaire de l'agent cancérigène.

Sans perdre de vue les différentes hypothèses qui ont été émises pour expliquer l'effet cancérigène du goudron, nous pensons qu'il y a lieu d'espérer quelque lumière d'une abondante expérimentation réalisée à l'aide de produits d'origines différentes dont l'activité aura été plus ou moins modifiée par des éléments minéraux successifs.

Nous regrettons que les très modestes ressources du laboratoire où nous avons fait ce travail ne nous aient pas permis d'aborder une pareille expérimentation sur une échelle beaucoup plus grande.

ESSAIS SUR LE COBAYE

Quant on introduit dans la vésicule biliaire du cobaye un petit corps étranger solide (DELBET, KAMALA) on observe dans des délais variables (plusieurs mois) des formations néoplasiques, dont le terme ultime paraît être un adeno-carcinome de la vésicule.

Deux cobayes seulement ont pu recevoir et garder dans leur vésicule de petites boulettes faites d'un mélange à parties égales de brai et de goudron de houille (LAGROT, MONTPELLIER, BONOMO). L'affection néoplasique a franchement évolué comme l'ont montré les examens anatomo-pathologiques (J. MONTPELLIER).

Porphyrie sulfonalique expérimentale

Les actions du sulfonal sur la souris blanche, le cobaye et le lapin ont été étudiées et précisées par NEUBAUER, R. LAFONT, F. PORTES, M. POZZO DI BORGO.

Une première difficulté que rencontre l'expérimentation est le mode d'absorption du toxique en même temps d'ailleurs que la dose à employer.

Il est nécessaire de bien connaître la question de doses pour garder une certaine marge de sécurité. Il faut, en effet, réaliser un état de porphyrie aigüe ou chronique,

sans atteindre un effet toxique qui amènerait la mort de l'animal.

Il convient d'ajouter trois types d'écueils nouveaux tenant à :

- 1° La race de l'animal utilisé;
- 2° L'influence du sexe de l'animal;
- 3° Les susceptibilités individuelles.

La définition du porphyrisme renferme à elle seule l'énoncé de ces types d'échecs. Il faudrait donc préalablement à toute expérimentation cancérolytique par les composés porphyrinogènes, s'assurer de l'état de porphyrisme possible du sujet. Il faudra également apprécier en clinique humaine ces réactions, afin de mieux prévoir les doses à utiliser.

Il ne saurait donc y avoir, au moins dans l'état actuel de la question, une méthode unique.

Comme dans toute thérapeutique, il y a des effets plus ou moins marqués chez les différents individus, des accidents parfois inattendus de l'idiosyncrasie. Mais ici, plus qu'ailleurs, il conviendra de connaître le « *modus reagendi* » de l'animal en traitement et de suivre pas à pas, par une analyse quotidienne des urines à l'aide des procédés simples que nous avons indiqués, l'effet du médicament sur l'animal.

Les considérations précédentes découlent de notre pratique expérimentale.

Nos essais personnels ont été très nombreux. Nous avons noté les effets du sulfonal sur une cinquantaine de souris blanches. Ces effets constants dans l'intoxication massive sont plus difficiles à observer dans les intoxications chroniques à très faibles doses. Il est souvent difficile alors d'apprécier l'effet porphyrinogène du médicament : la quantité d'urine émise en 24 heures et la petite quantité de porphyrine présente rendent très délicates les recherches analytiques.

Dans quelques cas nous nous sommes bien trouvés de la technique suivante :

L'animal étant mis au régime sans chlorophylle, pendant quelques jours, il nous a été plus commode de rechercher les pigments dans les « fécès ». On sait, en effet, (H. HERMANN, F. CAUJOLLE) que les porphyrines s'éliminent en grande partie par le cholédoque.



La question de l'ingestion d'une quantité précise de sulfonal se pose également.

Pour faire absorber aux souris de très petites quantités de sulfonal, on peut l'inclure dans une toute petite boulette de pain, que l'animal maintenu à jeun depuis trois ou quatre heures grignotera rapidement. Cette méthode est délicate et longue. Elle exige des pesées précises, qu'il faut répéter pour chaque animal. Nous avons imaginé un procédé plus pratique. Utilisant l'observation de F. PORTES et R. LAFONT, qui ont étudié en 1922 la dissolution du sulfonal dans l'acétone, nous avons fait une solution au 1/20, une goutte de cette solution mesurée au compte goutte normal correspond à 0 gr. 001 de sulfonal.

On laisse tomber chaque goutte sur les boulettes de pain disposées dans un verre de montre et l'on a ainsi des rations de toxique assez exactement dosées.

Le plus souvent l'animal à jeun absorbe bien ce qu'on lui offre et ne tarde pas, suivant la dose, à présenter les symptômes de l'intoxication légère ou grave due au sulfonal. Il faut remarquer que malgré ces précautions une toute petite partie du médicament est perdue.

Le lapin et le cobaye peuvent recevoir le sulfonal soit dans une boulette constituée par du remoulage pétri

avec de l'eau, soit directement par ingestion buccale de la drogue porphyrinogène.

Dans tous les cas, il est bon de rapporter la quantité de toxique au poids de l'animal.

Nos souris de vingt à vingt-cinq grammes ont pu supporter jusqu'à un centigramme. Le cobaye présente des phénomènes toxiques, bientôt suivis de mort, dès qu'on atteint ou dépasse un centigramme par dix grammes de poids. Ceci est généralement vrai pour les cobayes dont le poids varie entre 400 et 600 grammes. Toutefois il nous a été possible, avec certaines précautions, de dépasser les doses énoncées. Nous n'avons pas d'expériences sur des animaux plus gros ou plus petits.

Le lapin supporte des doses plus fortes. (Thèse de M. Pozzo di Borgo.)

De toutes manières les animaux fortement intoxiqués doivent être l'objet de soins particuliers. Maintenus dans une pièce dont la température reste aux environs de 15° ou au dessus, ce qui, en Algérie, est réalisé à peu près constamment été comme hiver. Cependant dans les intoxications massives et chez tous les animaux de laboratoire, nous avons constaté, surtout l'hiver, que les enveloppements ouatés permettaient une survie de plusieurs jours. Les animaux laissés dans les cages sans soins particuliers, meurent beaucoup plus rapidement.

L'expérience chez la souris blanche rencontre, malgré toutes ces précautions, de véritables difficultés et ce n'est qu'en entourant ces petits animaux de soins très attentifs qu'on peut les utiliser pour ce genre de recherche. Nous avons ainsi perdu un assez grand nombre d'animaux avant d'arriver à fixer cette technique.

Il serait intéressant d'appliquer à ces petits animaux trop fortement intoxiqués une thérapeutique curative. Il nous a paru que des injections de glycose hyperto-

nique avaient parfois un effet nettement favorable, ainsi d'ailleurs que le bicarbonate de soude.

La connaissance d'une thérapeutique antitoxique pratique pourrait également permettre d'aborder le problème en clinique humaine, sans craindre les accidents qui accompagnent l'administration de doses élevées, auxquelles on sera peut-être amené un jour à recourir.

Que peut-il se passer chez les animaux non sensibles ? C'est que l'action toxique du sulfonal se surajoute aux actions irritantes des substances cancérigènes et accélère la cancérisation. Cela pourrait évidemment se produire en pathologie expérimentale.

*
**
**

Les résultats expérimentaux obtenus par le traitement au sulfonal se sont heurtés dans leur réalisation à un très grand nombre de difficultés que nous avons indiquées dans les paragraphes précédents.

Mortalité sous la double agression toxique du goudron et du sulfonal.

Question de dose.

Mode d'administration.

Difficulté de contrôle de l'action porphyrinogène du toxique.

Nos essais préliminaires auront eu surtout le résultat de nous donner des techniques précises dont nous ne soupçonnions pas au début de notre travail l'importance capitale.

Ces documents nous permettent dès maintenant d'envisager avec des chances de succès, la réalisation d'une large expérimentation. Ce n'est que par l'accumulation de très nombreux faits qu'on pourra se faire une idée précise de la valeur de la méthode.

« On peut donc songer à en-
« rayer la croissance tumorale en
« privant la cellule cancéreuse
« des matériaux indispensables à
« la constitution de nouveaux élé-
« ments, que cette privation soit
« quantitative ou qualitative. »

A. LUMIÈRE.

CHAPITRE VI

Le Sulfonal en clinique humaine

E. WOLTERS (1895) dans un historique détaillé de l'emploi thérapeutique du sulfonal signale les appréciations des cliniciens d'Europe et des Etats-Unis, qui utilisèrent, dès sa découverte, les effets hypnotiques du nouveau médicament. Cet exposé précis permet de constater que de 1887 à 1890 il n'est pas question de la porphyrinurie.

A cette date, trois ans après la découverte de BAUMANN, BRESSLAUER publia à Vienne cinq cas d'intoxication suivis de mort. Nous avons résumé ces observations où se trouve mentionnée sans commentaire, la coloration particulière des urines.

Observation I. — Femme, 23 ans, ayant pris pendant soixante-quinze jours 1 gr. à 1 gr. 50 de sulfonal, en tout 86 grammes. Au soixantième jour, faiblesse, vomissements.

Urine colorée. Pouls rapide. Mort.

Observation II. — Femme, 62 ans, ayant pris pendant deux cent quatre vingt-deux jours 1 gr. 50 de sulfonal. A ce moment, faiblesse, impossibilité de se tenir debout. Le sulfonal est néanmoins continué à la dose de 1 gramme : le 289^e jour diminution de l'urine, dont la *coloration est rouge foncé*. Mort le 305^e jour, la malade ayant pris dans ces 305 jours 449 grammes de sulfonal.

Observation III. — Femme, 27 ans, ayant pris pendant 64 jours de 1 gr. 50 à 2 gr. de sulfonal. Vomissements. La dose est portée à 3 grammes et maintenue pendant 118 jours consécutifs.

Constipation. Douleurs abdominales. Ténésme vésical. *Urine rouge* et rare. On cesse le sulfonal. Amélioration. On reprend dix jours, on cesse encore. Mort 202 jours après le début de l'administration du sulfonal dont la quantité totale a été de 180 grammes.

Observation IV. — Femme 38 ans, ayant reçu pendant 290 jours « presque chaque soir » 1 gr. 50 à 2 gr. de sulfonal. Vers le 200^e jour, tuméfaction des articulations, douleurs dans les jambes. Au 220^e jour, vomissements, constipation opiniâtre. *Urine rare et remarquablement foncée.* Mort au bout de 290 jours pendant lesquels il a été donné de 400 à 500 grammes de sulfonal.

Observation V. — Femme, 51 ans, ayant pris pendant 98 jours alternativement de 1 gr. 50 à 2 gr. de sulfonal : au 90^e jour (dose totale 172 gr.) *urine trouble rouge sombre.* Mort.

Voici encore trois observations recueillies par REINFUSS-GEILL et par JASTROWITZ et SALKOWSKY.

Observation VI (Reinfuss). — Femme, 47 ans, a pris 90 grammes de sulfonal en 90 jours. Constipation. Vomissements. Crampes. *Urines couleur grenat.*

Observation VII (Geill). — Femme, 53 ans, a pris 1 gr. quotidien pendant 101 jours. Douleurs, vomissements. *Urine couleur de porto.* Autopsie (c'est la première fois qu'elle est indiquée dans les observations d'empoisonnement), néphrite, atrésie des capsules surrénales.

Observation VIII (Jastrowitz et Salkowsky). — Femme ayant pris longtemps du sulfonal à dose nor-

male. Constipation, faiblesse cardiaque, prostration et paralysie: *urine couleur grenat* renfermant beaucoup d'« hématorporphyrine décélée pour la première fois par SALKOWSKY ».

Cette dernière observation contient le détail historique important. Découverte de la porphyrine et, par tant, de la porphyrie sulfonalique.

A côté des cas que nous venons de citer s'en rencontrent de nombreux autres où l'action du sulfonal, même à doses très élevées, n'amène pas la mort. CRAMER cite celui d'un malade qui prit pendant 60 jours une dose quotidienne de 3 grammes. RABBAS publie l'observation d'une femme qui absorba en six jours 31 grammes, aux doses de 2-3 grammes, sans action nuisible apparente sur l'organisme.

« Pourquoi les mêmes doses données dans le même
« laps de temps sont-elles parfaitement tolérées par
« certains, tandis que chez d'autres elles amènent des
« accidents d'intoxication parfois très grave? Peut-être
« s'agit-il d'une idiosyncrasie particulière variant avec
« chaque individu. » WOLTERS. (*Th. Bordeaux*, 1895, p. 57.)

Ici se pose déjà le problème des réactions individuelles: la susceptibilité variable des organismes humains au médicament. On soupçonne même, en se plaçant au seul point de vue de la porphyrogénèse, les prédispositions spécifiques qui justifieront la présence ou conditionneront la formation de porphyrines dans certains cas précis: Le Porphyrisme.

Si la porphyrinurie est un signal d'alarme, il est probable qu'elle doit apparaître dès les premières atteintes toxiques. Il semble bien qu'il soit intéressant de fixer avec précision le lien qui existe entre la gravité de l'intoxication et le taux de la porphyrinurie.

Les observations que nous venons de citer montrent bien qu'on peut atteindre des doses assez élevées de toxique qui ne devient, semble-t-il, réellement dangereux qu'en s'accumulant dans l'organisme.

Il s'établit alors une symptomatologie très bruyante, qui dépasse même les signes urinaires, déjà cités et permettrait éventuellement d'interrompre et même de traiter efficacement l'intoxication grave.

Il y aura toujours une intoxication relative qui, loin de nous paraître un obstacle à la médication, pourrait en être un auxiliaire précieux comme nous l'avons déjà exposé.



Les succès obtenus par la médication arsénicale, poussée jusqu'à l'intoxication chronique, seraient dus, d'après LUMIÈRE, à une modification profonde du métabolisme. « D'après ces conceptions l'arsenic ne devrait pas être donné à faibles doses aux néoplasiques et il y aurait le plus grand intérêt à poursuivre l'étude systématique du médicament *administré jusqu'aux plus extrêmes limites de la tolérance.* »

Les expériences sur l'animal et sur l'homme de LACLAU, ZAPI, CADE et GIRARD, PANKOR, CONTAMIN, DETRÉUF, THOMAS, à l'aide des composés du sélénium et du tellure; les essais thérapeutiques de WASSERMANN sur les souris amènent à une conclusion analogue: seules les doses élevées sont efficaces: le ramollissement des tumeurs chez la souris n'a été obtenu qu'avec des doses très élevées, para-mortelles.

Le but n'est atteint que si le métabolisme général est profondément troublé. Les quelques succès des préparations à base de plomb s'expliqueraient de la même manière: sans vouloir attribuer exclusivement ces succès à une action porphyrinogène dont nous avons déjà signalé

la possibilité, ainsi que l'ont suggéré MM. E. DERRIEN et F. PORTES. Nous pensons qu'une indication précise se dégage concernant la thérapeutique.

Si le cancéreux doit faire l'objet d'une médication poussée, si l'agression toxique doit être intense pour être curative, il est indispensable que la surveillance la plus attentive soit exercée au cours du traitement. Les méthodes d'appréciation les plus précises doivent être mises en œuvre pour atteindre sans péril la dose utile; il semble bien que l'institution de Centres où les malades trouveront rassemblées toutes les ressources d'une thérapeutique appliquée sous un contrôle et une surveillance rigoureuse soit une œuvre indispensable dont on doit souhaiter le large développement.

Dans la suggestion thérapeutique que nous développons ici, nous retrouvons les possibilités d'une agression toxique certaine, dont les effets peuvent être journellement contrôlés. L'analyse quotidienne des urines, le dosage de la quantité de pigments éliminés, doit fournir un moyen d'appréciation des effets du médicament.

Nous avons indiqué dans un chapitre précédent comment peut se faire la recherche et le dosage des porphyrines. Il serait dès lors possible d'arrêter l'administration du médicament porphyrinogène en comparant les effets cliniques et les données urologiques. Cette thérapeutique aurait tout au moins pour elle le mérite de déceler ses effets et l'on pourrait la graduer en quelque sorte en se basant sur les résultats de l'analyse des urines. Des dosages de zinc pourraient être également réalisés.

Nous voyons aussi un autre avantage à ces essais thérapeutiques : la littérature médicale regorge de faits, sur l'action du sulfonal qui, dès les débuts de sa découverte, en Allemagne, a été administré *largà manu*.

Or ce médicament a pu être toléré, notamment par des femmes pendant de longs mois à des doses très élevées ainsi qu'en font foi les observations citées dans notre travail.

Si la médication par les porphyrines prenait corps, il semble bien, ceci n'est encore qu'une simple hypothèse, que grâce à l'administration de doses nettement porphyrinogènes, des sortes de crises thérapeutiques, pourraient être intercalées avec des périodes de repos.



Une objection pourrait nous être faite qui tient aux propriétés photodynamiques des porphyrines. N'y aurait-il pas danger à produire dans les organismes malades, l'apparition de composés fluorescents jouant le rôle de sensibilisateurs?

A cette objection il semblerait facile de répondre que les premiers auteurs allemands qui utilisèrent le sulfo-nal et déclenchèrent à leur insu des phénomènes de porphyrie, n'ont pas paru particulièrement frappés des réactions que les malades pouvaient présenter à la lumière. C'est cependant un point important, qu'il convient de signaler et dont on doit tenir compte en pathologie expérimentale, et si même il fallait soustraire des cancéreux porphyrisés à l'action de la vive lumière du jour (ne le fait-on pas dans d'autres cas et en particulier dans le traitement récent des vomissements incoercibles), cette semi claustration temporaire ne vaudrait-elle pas mieux que le développement d'un cancer à évolution fatale?

Il reste enfin une objection dont l'importance est considérable; il ne paraît pas certain que tous les sujets soient également sensibles. Existe-t-il des gens absolument incapables de présenter de la porphyrie, même

aux doses les plus élevées de sulfonal, comme cela se voit chez certains péciilothersmes? Sans risquer une réponse absolue à une question qui n'a pu être abordée avec précision en clinique humaine, on peut cependant affirmer qu'il existe des différences individuelles très nettes. Certains sujets, les femmes surtout, montrent une sensibilité toute spéciale et une tendance en quelque sorte constitutionnelle à présenter à la moindre atteinte sulfonale, par exemple, un état de porphyrie aiguë.

Ces différences individuelles peuvent entraîner des inconvénients et seraient capables de soustraire éventuellement quelques malades à la médication proposée, mais elles nous montrent bien, elles nous invitent à éprouver la sensibilité des sujets en traitement, ceux-ci réagissant avec une dose moindre, ceux-ci exigeant une dose plus élevée. La constatation de cet élément variable est une indication de plus à la surveillance sévère des malades dont on doit suivre journellement par l'étude de l'état clinique et les diverses méthodes de laboratoire, l'état de porphyrie.



L'idée thérapeutique que nous développons ici, à titre d'hypothèse de travail, semble bien répondre à cette condition indiquée par LUMIÈRE « apporter une perturbation dans le métabolisme général du malade » et quelques faits convergents cités plus haut montrent bien le but de cette recherche expérimentale : *inhiber le processus de division cellulaire en agissant sur le zinc catalyseur des proliférations nucléaires.*

« Cette thérapeutique atteindrait peut-être son but
« si le processus hyperplasique pouvait être suspendu

« pendant un temps suffisant, pour permettre aux cellules de perdre leur aptitude à la prolifération. »

Cette thérapeutique proposée pourrait-elle être accompagnée d'une diététique particulière ?

« Il ne semble pas impossible que l'on parvienne un jour à réaliser dans la nutrition du cancéreux des modifications telles que le processus hyperplasique soit suspendu pendant un temps suffisant pour permettre aux cellules cancéreuses de vieillir et de perdre leur aptitude à la prolifération. »

Il nous semble, toujours dans le cadre de notre hypothèse de travail, que réaliser un état de zincopénie relative serait une des meilleures manières de priver la cellule cancéreuse d'un de ses éléments de prolifération. Mais en dehors des risques que pourrait alors courir la cellule physiologique, il est moins facile de réaliser la suppression du zinc dans une alimentation que dans une culture d'*aspergillus*, comme le réalisa RAULIN qui, le premier, montra l'influence de ce métal dans la croissance et le développement.



Un petit nombre d'essais encourageants, effectués en clinique humaine, montrent tout au moins la parfaite tolérance du médicament par des cancéreux avérés.

La possibilité de contrôler les effets toxiques toujours possibles, l'innocuité relative de cet hypnotique qu'on peut dans quelques cas substituer à la morphine, l'action éventuelle de la porphyrie qu'il déclenche dans un grand nombre de cas, les relations encore imprécises des porphyrines dans le métabolisme du calcium, semblent dans l'état actuel de nos connaissances autoriser son *emploi judicieux* dans la thérapeutique cancéreuse.

*
**

Les leucémies étant à rapprocher du cancer (P. CRISTOL), il semble qu'une démonstration simple de l'efficacité de la thérapeutique porphyrinogène serait obtenue en traitant les leucémies.

La numération globulaire réalisée après l'action du médicament porphyrinogène, (le porphyrisme étant nettement constaté) donnerait une indication précieuse sur la valeur thérapeutique du procédé préconisé.

Nous n'avons pas rencontré dans notre pratique clinique hospitalière de cas de leucémies susceptibles d'être traitées de cette manière. C'est une recherche que nous nous proposons d'entreprendre à la première occasion.

Conclusions

La division cellulaire en général est sous la dépendance d'un certain état d'équilibre ionique; elle est régie par la réaction du milieu.

Un certain degré d'alcalinité (alcalinité optima) est indispensable aux phénomènes de la division cellulaire.

La division cellulaire maligne semble régie par les « mêmes lois : « Pour le déclenchement du phénomène, « on constate que l'alcalose et la chute en Ca^{++} pré- « existent à l'apparition de la malignité. »

Le pH du sang normal est en moyenne 7,30 ; chez les cancéreux en évolution il atteint 7,50 et même des chiffres plus élevés.

Le plasma cancéreux montre « une tendance à l'alcalose ».

L'ANALYSE CHIMIQUE DES DIFFÉRENTES TUMEURS MON-
TRE LA PRÉSENCE CONSTANTE DE ZINC, DONT LA QUANTITÉ
DÉPEND :

a) DE LA NATURE DE LA TUMEUR.

b) DE LA STRUCTURE DE LA TUMEUR ET DE LA QUALITÉ DE SES ÉLÉMENTS.

c) DU NOMBRE DE FIGURES CARYOCINÉTIQUES.

d) DE LA VITESSE DE PROLIFÉRATION DU TISSU NÉOPLASIQUE.

Le zinc engagé dans une molécule complexe remplit la fonction de catalyseur des diastases hydrolysant les phosphatides et les acides nucléiques.

Il apparaît qu'une idée thérapeutique visant à l'inhibition de la caryocinèse pourrait s'établir en tenant compte de la réaction du milieu et de la présence dans la tumeur de ce Zn codiastatique des proliférations nucléaires.

L'étude de la Biologie des porphyrines animales a montré l'aptitude très spéciale de ces pigments à fixer le zinc sous diverses formes: complexe minéral, complexe organique des venins et de certains tissus pathologiques.

L'uroporphyrine fixe:

a) *Le zinc du verre d'Iéna.*

b) *Le zinc du complexe protéosique du venin de Cobra.*

Les urines des malades atteints de porphyrie aiguë sont riches en uroporphyrine zincique et le dosage de la quantité de zinc éliminé sous cette forme par 24 heures se révèle dix fois supérieure à celle contenue dans les urines normales.

UNE HYPOTHÈSE DE TRAVAIL D'ORDRE THÉRAPEUTIQUE
SE DÉGAGE DE CET ENSEMBLE DE FAITS : FIXER PAR LES POR-
PHYRINES QUI EN SONT « AVIDES » LE ZINC CO-DIASTASE DES
PROLIFÉRATIONS NUCLÉAIRES PATHOLOGIQUES.

Nous avons étudié trois procédés permettant l'introduction ou la formation de porphyrines dans un organisme vivant :

- a) Les injections de pigments.
- b) La production par action toxique du plomb.
- c) La production par l'intoxication due au sulfonal ou au trional.

L'élimination rapide par la bile et l'urine, des porphyrines introduites par la voie veineuse nous a conduit à rejeter provisoirement ce mode d'administration.

La production du pigment dans l'organisme par action du sulfonal ou du plomb nous a paru un procédé plus logique, car il permet d'ajouter à l'action propre du toxique son action porphyrinogène.

La production du pigment se produisant d'une manière continue pendant le cours de l'intoxication, l'organisme peut en être saturé.

Nous avons émis l'hypothèse que l'action thérapeutique du plomb et les effets heureux obtenus par les auteurs anglais à l'aide de la médication plombique, pourraient peut-être trouver entre autre une explication originale dans l'action porphyrinogène du médicament chez des « sensibles » (sujets aptes à former des porphyrines).

IL N'APPARAÎT PAS QUE DANS LES LIMITES HABITUELLES DE L'USAGE DU SULFONAL, LA PORPHYRIE DÉCLENCHÉE SOIT CAPABLE DE CRÉER UN ÉTAT DE ZINCOPÉNIE GRAVE, RÉALISÉ À PARTIR DES ÉLÉMENTS CELLULAIRES PHYSIOLOGIQUES ET PARTANT INCOMPATIBLE AVEC LES PROCESSUS VITAUX ESSENTIELS D'UN ORGANISME.

Nous nous sommes proposé de limiter nos recherches à l'action du sulfonal, en précisant au préalable qu'il conviendra pour apprécier les effets possibles de la porphyrine thérapeutique, d'essayer la réalisation de cet état en recourant successivement à toute la série des médicaments producteurs de porphyrinurie.

Etudier ses actions sur les leucémies (leucocytes augmentés, Zn fixé sur les leucocytes) paraît être le moyen en apparence le plus accessible pour apprécier l'action possible des porphyrines. L'action curative des pigments fixateurs de zinc pourrait être démontrée par des numérations globulaires effectuées régulièrement au cours du traitement.

NOUS AVONS PRÉCISÉ LES MODES D'ADMINISTRATION DU SULFONAL AUX ANIMAUX DE LABORATOIRE, LES CONDITIONS D'APPARITION DU PIGMENT ET LES DIFFÉRENTS PROCÉDÉS PHYSICO-CHIMIQUES PERMETTANT D'APPRÉCIER LA PRÉSENCE DE PORPHYRINES.

Les observations citées montrent que dans le cancer du goudron, l'addition de Zn minéral à ce goudron retarde tout au moins l'apparition des lésions. Nous avons proposé plusieurs hypothèses susceptibles d'expliquer ce résultat.

L'expérimentation chez la souris blanche (*mus musculus*) rencontre de réelles difficultés provenant de la détermination de la dose efficace qui doit être à la fois suffisante pour être porphyrinogène et insuffisamment toxique pour tuer l'animal.

Graduer une pareille thérapeutique chez de si petits animaux représente un problème délicat pour lequel nous avons proposé plusieurs solutions.

L'expérimentation chez le cobaye se heurte également à un certain nombre de difficultés d'ordre pratique parmi lesquelles il convient surtout de signaler la variabilité d'action de l'hypnotique, dont l'administration par voie buccale n'est pas toujours facile à réaliser avec une grande précision, ce qui amène des résultats inconstants.

Il faut tenir compte pour l'administration du toxique de la race, du sexe et du poids de l'animal.

Quelques essais encourageants tentés en clinique humaine permettent de penser que l'innocuité relative du sulfonal, médicament dont on connaît bien les effets, qu'il est possible de surveiller, justifient son emploi au moins au même titre que celui des autres hypnotiques dans la thérapeutique médicale du cancer.

Nous avons exposé quelques résultats d'ordre pratique, mais aussi suggéré à la lumière des faits un certain nombre d'idées expérimentales, dont nous poursuivons activement la réalisation.

BIBLIOGRAPHIE

ALEXANDRE Paul. — Contribution à l'étude de la chimiothérapie du cancer. Monographie. *Soc. mod. Imp.* Paris, 1929.

BAYLE Ed. et FABRE R. — Application des phénomènes de fluorescence à l'identification de divers médicaments. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1924, Bd. 29, Nr. 12, S. 535-543.

BAYLE Ed. et FABRE R. — Recherches sur la fluorescence de quelques composés organiques. *C. R. Acad. des Sciences*. Séance du 11 février 1924.

BAYLE Ed. et FABRE R. — Etude de la fluorescence considérée comme un critérium de pureté des composés organiques: *Journ. Pharm. et de Chim.* 1925, Jg. 117, Nr. 6, S. 248 bis 253.

BAYLE Ed., FABRE R. et GORGE H. — Contribution à l'étude de la fluorescence et de ses applications. *Ann. de méd. lég.* 1925, Jg. 5, Nr. 1, S. 11-39.

BEEBE S. P. — The Chemistry of Malignant Growths. *Amer. Journ. of Physiol.* XII, 1904.

BEEBE S. P. — The Chemistry of Malignant Growths. *Amer. Journ. of Physiol.* XIII, 1905.

BEEBE S. P. — Some Observations on the pathological chemistry of tumors. *Proceed. of the New-York Path. Sociét.* 1905.

BERCKEL. — Porphyrine and Porphyrin. *Genusk. Eladen*, 1926, Jg. XXV, Nr. 1/2, 1-47 (en hollandais).

BERTRAND G. — Sur les zincates alcalino-terreux. *C. R. Acad. Scienc.* T. 115, 1892.

BERTRAND G. et JAVILLIER. — Sur une méthode extrêmement sensible de la précipitation du zinc. *Bulletin de la Soc. Chim.* t. 1, 1907.

BERTRAND G. et JAVILLIER. — Sur une méthode permettant de doser de très petites quantités de zinc. *Bulletin de la Soc. Chim.* t. III, 1908.

BERTRAND G. et VLADESCO. — Répartition du zinc dans l'organisme du cheval. *C. R. Acad. Sciences*, t. 171, 1920.

BERTRAND G. et VLADESCO. — Sur les causes de variation de la teneur en zinc des animaux vertébrés. Influence de l'âge. *C. R. Acad. Scien.*, t. 172, 1921.

BERTRAND G. et VLADESCO. — Sur la variation de la teneur

en zinc des lapins pendant la croissance. *C. R. Acad. Sciences*, t. 173, 1921.

BERTRAND G. et VLADESCO. — Intervention probable du zinc dans les phénomènes de fécondation chez les animaux vertébrés. *C. R. Acad. Sciences*, t. 173, 1921.

BIRCKNER V. — The Zinc content of some foods products. *Journ. of Biological Chemistry*, t. 38, 1929.

BODANSKY. — La répartition du zinc dans l'organisme du poisson. *C. R. Acad. Sciences*, t. 173, 1921.

BOISE. — Recherches spectrochimiques sur quelques Porphyrines animales et sur la combinaison de l'hématoporphyrine avec le fer. Fribourg (Suisse). Imprimerie Franières frères, 1927.

On trouvera dans ce travail pp. 7-8 l'indication bibliographique des Travaux de Ch. Théré et de ses collaborateurs:

a) *Sur la fluorescence;*

b) *Sur l'absorption lumineuse.*

BOM (VAN DER) Th. — Recherches sur la fluorescence de l'hématoporphyrine. *Dissertation*. Fribourg Schweiz, 1924.

BRADLAY N. C. — The occurrence of the zinc in certain invertebrates. *Sciences XIX*, January-June, 1904, P. 195.

BRETON et RAULT. — Sur la présence du zinc et du cuivre dans le corps de l'homme. *C. R. Acad. Sciences*, t. 85, 1877.

CATHELIN F. — L'énigme étiologique du cancer. Amédée Legrand. Paris 1927.

CAUJOLLE. — Elimination par la voie biliaire. *Thèse Médecine*, Alger, 1929.

CAUSSADE G. et TARDIEU A. — Intoxication aiguë par le véronal et les autres dérivés de la malonylurée. (Barbiturisme). *B. et M. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, t. XLIX, 27 février 1925, p. 295.

CAUSSADE G., TARDIEU A. et LACAPÈRE J. — Toxidermie au Luminal ayant simulé la rougeole. *B. et M. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, n° 24, juillet 1925.

CAUSSADE, TARDIEU A. et LEJARD Ch. — Contribution à l'étude de la pathogénie des accidents cutanés du Barbiturisme. *B. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 27 novembre 1925, p. 1483.

COUPIN. — Sur la nutrition du *Sterigmatocystis nigra*. *C. R. Acad. Sciences*, 1903.

CRISTOL P. — Zinc et Cancer. *C. R. Acad. Sciences*, t. 174, 1922.

CRISTOL P. — Contribution à l'étude de la physiopathologie

du zinc et en particulier de sa signification dans les tumeurs. *Thèse de médecine*, Montpellier, 1922.

DELBET P. — Production expérimentale d'un lymphadénome ganglionnaire généralisé chez un chien. *C. R. Acad. Sc.*, 1895, t. CXX, p. 1.373.

DELBET P., DESGREZ A., GUEUDE Bl. et CAÏUS. — Sur l'élaboration de la matière protéique et quelques coefficients urologiques chez les cancéreux. *Bull. Assoc. franç. pour l'étude du Cancer*. 1914-18, t. VII, p. 315.

DELBET P., GODARD H. et PALIOS C. — Cancer expérimental et sels halogènes de magnésium. *Bull. Assoc. franç. pour l'étude du Cancer*. 18 juin 1928, t. XVII, p. 515.

DELBET P. et PALIOS C. — Action des sels halogènes de magnésium sur l'évolution des cancers greffés. *Bull. Assoc. franç. pour l'étude du Cancer*. 1928, t. XVII, p. 525.

DELBET et GODARD H. — Inclusion de calculs biliaires humains dans la vésicule chez le Cobaye. *Bull. Assoc. franç. pour l'étude du Cancer*. 1928, t. XVII, p. 347.

DELBET P. et PALIOS C. — Action du chlorure de magnésium sur le développement des épithéliomas greffés chez la souris. *Bull. Assoc. franç. pour l'étude du Cancer*. 1928, t. XVII, p. 315.

DELBET Pierre. — Rôle du magnésium dans les phénomènes biologiques. *Le Monde Médical*. Novembre 1929, n° 759.

DELEZENNE. — Le zinc constituant cellulaire de l'organisme animal. *Annal. de l'Inst. Pasteur*, n° 2, t. XXXIII, 1919.

DELEZENNE. — Le zinc constituant cellulaire de l'organisme animal. *Thèse Doctorat Sciences Nat.* Paris 1919.

DERRIEN E. — Fluorescence des tissus en lumière de WOOD. *Bull. de la Soc. Chim. de France*. L. série, t. XXXV.

DERRIEN E. et TURCHINI J. — Sur l'accumulation d'une porphyrine dans la glande de Harder des Rongeurs du genre Mus et sur son mode d'excrétion. *C. R. des séances de la Soc. de Biol.* 1924, t. 91, n° 27, p. 637-639.

DERRIEN E. — Note préliminaire sur quelques faits nouveaux pour l'histoire naturelle des porphyrines animales. *C. R. Soc. de Biol.*, 1924, t. XLI.

DERRIEN E. et TURCHINI J. — Sur l'accumulation d'une porphyrine dans la glande de Harder des Rongeurs du genre Mus et sur son mode d'excrétion. *C. R. Soc. de Biol.* 1924, t. XLI.

DERRIEN E. et TURCHINI J. — Nouvelles observations de

fluorescence rouge chez les animaux, *C. R. des séances de la Soc. de Biol.* 1925, t. 92, Nr. 13, pages 1.030 bis, 1.031.

DERRIEN E. et TURCHINI J. — Sur les fluorescences rouges de certains tissus ou secreta animaux en lumière ultra-para-violette. *C. R. Soc. de Biol.* 4 mars 1925.

DERRIEN E. et Ch. BENOIT. — Etudes sur les urines d'un cas de porphyrie aigüe. *Bull. Soc. Chim. de France*, 1928, t. 43, p. 522.

DERRIEN E. et Ch. BENOIT. — L'uroporphyrine prend du zinc au venin de cobra. *Bull. Soc. Chim. de France*, 1928, t. 43, p. 936.

DERRIEN E. et Ch. BENOIT. — Quelques faits nouveaux pour l'histoire des porphyrines cuprifères. *Bull. Soc. Chim. de France*, t. XLV, XLVI, n° 5, mars 1929, p. 391.

DERRIEN E. et TURCHINI. — Nouvelles utilisations des phénomènes de fluorescence en anatomie et en histologie. *C. R. Assoc. des Anatomistes*, 20^e réunion, Turin 6-8 avril 1925.

DERRIEN E. — Porphyrines et vers parasites. *C. R. Hebd. des séances de l'Acad. des Sciences*, 1927, t. 184, Nr. 8, p. 480-481.

DERRIEN E. et BENOIT. — Sur le soi-disant thermospectre de l'uroporphyrine. *Bull. Soc. Chim. de France*, 1928, t. 43, p. 523.

DERRIEN E. et F. PORTES. — Action des médicaments producteurs de porphyrinurie sur l'évolution du cancer et des leucémies. *Bull. Soc. Chim. de France*, mai 1928.

DHÉRÉ Ch., SCHNEIDER A. et VAN DER BOM Th. — Sur la fluorescence de quelques composés métalliques de l'hématoporphyrine. *C. R. Acad. des Scien.*, 8 décembre 1924, p. 1.357.

DHÉRÉ Ch., SCHNEIDER A. et VAN DER BOM. — Détermination photographique des spectres de fluorescence de l'hématoporphyrine dans divers solvants. *C. R. Acad. des Scien.*, 4 août 1924, p. 353.

DHÉRÉ Ch. et BOIS E. — Etude comparative de la fluorescence de quelques porphyrines naturelles et artificielles. *C. R. Acad. des Scien.*, 26 juillet 1926, p. 231.

DIEULAFAIT. — Le zinc. Son existence à l'état de diffusion complète dans toutes les roches de formation et dans les eaux de mer de tous les âges. *C. R. Acad. Scien.*, t. 90, 1.880.

DIEULAFAIT. — Le zinc, etc. *Annales Chim. et Phys.*, 5^e série, t. 22, 1880.

DIEULAFAIT. — Existence du zinc à l'état de diffusion com-

plète dans les terrains dolomiques. *C. R. Acad. Scien.*, t. 96, 1885.

DUBOSQ O. et TURCHINI J. — Ulcérations tégumentaires de *Squilla* mantis rond, et leur fluorescence en lumière de Wood. *C. R. des séances de la Soc. de Biol.*, 1925, t. 93, Nr. 31, p. 1.090-1.091.

DUNCAN BULKLEY L. — Véronal Dermatitis and the neglect of the anamnésis. *Journ. An. Méd. Ass*, 1^{er} juin 1907, n° 22, vol. XLVIII, p. 1.864-65.

FABRE R. et SIMONNET H. — Contribution à l'étude de l'intoxication par le Sulfonal. Localisation du Sulfonal et de l'hématoporphyrine. *Bull. Soc. de Biol.*, t. 7, Nr. 10, p. 1.129-1.130 et *Journ. de Pharm. et de Chim.*, t. 2, Nr. 6, p. 225 bis, 227, 1925.

FABRE R. et FREDET P. — Contribution à l'étude de la localisation et de l'élimination de quelques dérivés barbituriques. *Bull. de la Soc. de Chim. Biol.*, oct.-nov. 1924, p. 1.071.

FABRE R. — Contribution à l'étude de l'application des phénomènes de fluorescence en chimie biologique. *Bull. de la Soc. de Chim. Biol.*, 1925, t. 7, Nr. 9, p. 1.024-1.037.

FABRE R. — Contribution à l'étude de l'hématoporphyrine. *C. R. Acad. des Scien.*, 3 novembre 1925.

FABRE R. et SIMONNET H. — Contribution à l'étude de l'hématoporphyrine. *Bullet. de la Soc. de Chim. Biol.*, t. VII, Nr. 1, janvier 1926, p. 56.

FISCHER H. UND PUTZER. — Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. XIX Mitt. Ueberführung von Hamin in Protoporphyrin und eine neue Darstellung des Mesoporphyrins. *Hoppe-Seylers, Zeitschr. f. Phys. Chim.*, 1926, Bd. 154, H. 1/3, S. 39-63.

FISCHER H. UND ANDERSAG H. — Synthese des Kopro und Iso-Koproporphyrins. VIII Mitt. Ueber Porphyrinsynthesen. *Liebigs Ann. de Chem.* 1926, Bd 450, H. 2, G. 201 bis, 218.

FISCHER H. UND KLARER J. — Ueber aetioporphyrin, aus Kryptopyrrol und Hamopyrrol. Synthese des Hamopyrrols. VII. Ueber Porphyrinsynthesen. *Liebigs Ann. de Chem.* 1926, Bd. 450, H. 2, 9. 181, 201.

FISCHER H. UND HALBIG P. — Ueber Iso-Ætioporphyrin, sein Tetrabromderivat, seinen oxydativen und reduktiven Abbau, sowie eine Synthese eines Iso-mésoporphyrins und des Opso-pyrrols, IV Mitt. Ueber Porphyrinsynthesen. *Liebigs Ann. de Chem.* 1926, Bd. 450, H. 2, S. 151-164.

FISCHER H. UND TREIBS A. — Ueber Abbau des Blutfarbstoffs und Wiederauf, Bau von Porphyrin aus Opsopyrrolcarbonsäure. III Mitt. Ueber Porphyrinsynthesen. *Liebigs Ann. d. Chem.* 1926, Bd. 450, H. 2, S. 132-151.

FISCHER H. UND SCHWERDTTEL. — Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. XX Mitt. Ueber Porphyrine in Pflanzen. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. Physiol. Chem.* 1926, Bd. 150, H. 1/4, S. 120-132.

FISCHER H. UND LINDER F. — Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine XXI Mitt. Ueber Deuterohamin und Deuteroporphyrin. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. Physiol. Chem.* 1926, d. 161, H. 1/3, S. 17-36.

FISCHER H. — Neue Methoden der Isolierung und des Nachweises von Porphyrinen. *Berlin u. Wien: Urban Schwarzenberg*, 1926, S. 71-216.

FISCHER H. HALBIG, WALACH. — Ueber eine neue Porphyrinsynthese, Oxydation von Porphyrinen und einige kleinere Beobachtungen. *Liebigs. Anna. Chem.* 1927, Bd. 452, H. 3, S. 268-302.

FISCHER H. et MEYER-BETZ F. — Zur Kenntnis der Porphyrinbildung. *Z. Ph. Ch.* 82, 391, 1912.

FISCHER H. BARTHOLOMAUS E. et ROSE H. — Zur Kenntnis der Porphyrin-Bildung (II Mitt.) Ueber Porphyrinogen und seine Beziehungen zum Blutfarbstoff und dessen Derivaten. *Z. Ph. Chem.* 84, 262, 1913.

FISCHER H. et ROSE H. — Einwirkung von Alkoholen auf Hamin und seine Derivate (I M) Ueber Aufspaltung des Hamins durch Kaliumalkoholat und eine neue Bildungsweise des Mésoporphyrins. *Z. Ph. Ch.* 87, 38, 1913.

FISCHER H. et HILGER J. — Zur Kenntnis der Porphyrine (XII M.) Aetioporphyrin, aus Uroporphyrin. *Z. Ph. Ch.* 140, 223, 1924.

FISCHER H. et HILGER J. — Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine Ueber Blutfarbstoff, in der Hefe-Nachweis von Porphyrin in Pflanzen. *Z. Ph. Ch.*, 138, 288, 1924.

FISCHER H. et ROGEL F. — Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine (VIII M). Ueber das Vorkommen von Uroporphyrin in den Turakusvogel und den Nachweis von Koproporphyrin in der Hefe. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, 1924, Bd. 138, H. 3/6, S. 262-275.

FISCHER H. et HILGER J. — Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine (VIII M) Ueber das Vorkommen von Uroporphyrin in den Turakusvogel und den Nachweis von Koproporphyrin in der Hefe. *Hoppe-Seylers, Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, 1924, Bd. 138, H. 1/2, S. 49-57.

FISCHER H. et HILGER J. — Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. X. Ueber Blutfarbstoff in der Hefe, Nachweis von Phorphyrin in Pflanzen. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, 1924, Bd. 138, H. 3/6, S. 288-306.

FISCHER H. et ROGEL F. — Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine IX. Ueber Ooporphyrin aus Kiebitzeierschalen und seine Beziehungen zum Blutfarbstoff. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, 1924, Bd. 138, H. 3/6, S. 262-275.

FISCHER H. KAMMERER M. et KUHNER A. — Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine XI Mitt. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. Physiol. Chem.* 1924, Bd. 139, H. 3/4, S. 107, 117.

FISCHER H. et HILGER J.. — Zur Kenntnis der Porphyrine XII Mitt. Aetioporphyrin aus Uroporphyrin. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, 1924, Bd. 140, H. 5/6, S. 223, 243.

FISCHER H. — Ueber Blutfarbstoff und einige Porphyrine. *Zeit. f. angewandte Chemie*, 38, 981, 1925.

FISCHER H. et HILGER J. — Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine XVII Mitt. Neue Ueberführung von Uro und Koproporphyrin und über einige Derivate dieser Porphyrine. *Hoppe-Seylers. Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, 1925, Bd. 149, H. 1/2, S. 65-70.

FISCHER H. et LINDNER F. — Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine XIV Mitt. Ueber Ooporphyrin und seine Ueberführung in der Ester des Hamins. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, 1925, Bd. 142, S. 141-154.

FISCHER H. et MULLER R. — Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine XII Mitt. Ueber führung von Hamoporphyrin in Mesoporphyrin und dessen Abbau Zum Aetioporphyrin. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, 1925, Bd. 142, H. 1/4. G. 120-140.

FISCHER H. — Ueber Blutfarbstoff und einige Porphyrine. *Zeitschr. F. Angew chem.*, E925, Jg. 38, Nr. 44, S. 981-988.

FISCHER H., HILMER H., LINDNER F. et PUTZER B. — Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. XVII Mitt. Chemische Befunde Bei einem Fall von Porphyrinurie. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, 1925, Bd. 250, H. 1/4, S. 44-101.

FISCHER H. et LINDNER F. — Zur Kenntniss der natürlichen Porphyrine XVI Mitt. Ueber Kanmerers Porphyrins. *Hoppe-Seylers Zertschr. f. Physiol. Chem.*, 1925, Bd. 145, H. 3/4, S. 202-230.

GHIGLIOTTO CARBOS. — Sobre la existenstice del zinc en el organismo humano. Santiago, 1919.

GHIGLIOTTO C. — L'existence du zinc dans l'organisme humain. *Annales des falsifications et des fraudes*, 123-124, 1919.

GIAYA S. — Le zinc dans l'organisme humain. *C. R. Acad. Scienc.*, t. c. LIV, 1920.

GIAYA S. — Le zinc dans l'organisme humain. *Thèse Pharmacie*, Paris 1920.

GUILLAUME A. C. — Mécanisme du coup de soleil acridinique. *B. et M. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 30 juillet 1926, p. 1.426.

GUILLAUME A. C. — Sensibilité et sensibilisation des téguments aux divers radiations lumineuses. Mode physique et biologique d'action des rayons lumineux sur les téguments. *B. et M. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, n° 16, 13 mai 1926, p. 730.

GUILLAUME A. C. — Sensibilité et sensibilisation à la lumière. I. Les maladies par sensibilisation des téguments à la lumière. II. Mécanisme physique et biologique de la photosensibilisation. III. Les théories de la lumière dans leurs rapports avec les tissus humains.

I *Bull. Méd.* n° 20, mai 1926.

II. *Bull. Méd.* n° 21, mai 1926.

III. *Bull. Méd.* n° 22, mai 1926.

GUILLAUME A. C. — Sensibilité et sensibilisation aux rayons lumineux. Les maladies par sensibilisation des téguments à la lumière. *Bull. Méd.* n°s 20, 21, 22 des 5, 9, 12 mai 1926.

GUILLAUME A. C. — Sensibilité et sensibilisation aux rayons lumineux. Les maladies par sensibilisation des téguments à la lumière. *Bull. Méd.* n°s 20, 21, 22 des 5, 9, 12 mai 1926.

GUILLAUME A. C. — Mémoire sur les phénomènes de photosensibilisation. *Rev. d'actinologie*, n° de février 1927.

GUNTHER. — Haematoporph. *Deutsch. Archiv. für Klin. Méd.* 1912.

HAMMER Fr. — Ueber den Einfluss der Lichtes auf dire Haute. *Stuttgart*, 1891.

HAMSIK. — Porphyrine aus oxyhaminanhydrir. Spisy lékarské faculty Masarykovy university V. Brné Bd. 4, Nr. 8,

HAMSIK A. — Ueber porphyrine aus Oxyhaminanhydrir.

Hoppe-Seylers, *Zeitschr. f. Physiol. Chem.* 1926, Bd. 256, H. 1/3, S. 159-160.

HAUSMANN W. — Die sensibilisierende Wirkung tierischer Farbstoffe und ihre physiologische Bedeutung. *Wien, Klin. Wochenschrift*, 1908, XXI 2527.

HAUSMANN W. — Ueber die giftige Wirkung des Haematoporphyrins auf Warmbluter bei Belichtung. *Wien, Klin. Wochenschrift*, 1909, XXII, 1820.

HAUSMANN W. et KRUMPEL O. — Ueber die Absorption des Porphyrins im Ultraviolett. *Biochem. Zeitschr.* 1927, Bd. 186, H. 1/4, S. 203 bis 212.

HASKOVEC. — A propos de sa discussion concernant le travail de M. SYLLABA. Hématoporph. et urobilinurie causées par le sulfonal chez l'animal. *Revue Tchèque de Neurologie*. Prague, 1907.

HEGLER, FRANKEL et SCHUMM. — Zur Lehre der Haematoporphyrin congenita. *Deuts. med. Wochenschr.* n° 18.

HERMANN R. — Sur un cas d'exanthème dû au luminal. *Klin. Wochenschrift*, Berlin 1923.

HILL R. — Haemoglobin in relation to other metallohaematoporphyrins. *Biochem. Journ.*, 1925, Bd. 19, Nr. 3, S. 341-349.

HILTNER et WICHMANN. — Zinc in oysters. *Journal of Biological Chemistry*, t. 38, juin 1919.

HOUSSE W. — Veronal dermatitis. *J. Am. Méd. Ass.*, 20 av. 1907, p. 1.348-49.

JACQUEMART L. et PFEIFFER Ch. — Tréponème et Néoplasmes. N. Maloine, édit., Paris, 1927.

JAUSION et MARCERON. — Le « coup de lumière » acridinique. Son traitement préventif par la resorcine. *Bull. Soc. de Derm. et Syph.*, n° 7, juillet 1925.

JAUSION, PASTEUR et AZAM. — Guérison rapide d'une pelade décalvante par la photothérapie après photosensibilisation. *Bull. de la Soc. de Derm. et de Syph.*, 18 novembre 1926.

JAVILLIER. — Le zinc dans les plantes. *Ann. de l'Institut Pasteur*, t. 22, 1908.

JAVILLIER. — Recherches sur la présence et le rôle du zinc chez les végétaux. *Thèse Doctorat ès sciences*, Paris, 1908.

JAVILLIER. — Influence de la suppression du zinc du milieu de culture de l'*Aspergillus Niger* sur la sécrétion de sucrase par cette mucédinée. *C. R. Acad. Scien.*, t. 154, 1912.

JAVILLIER. — Zinc et sécrétions diastatiques de l'*Aspergillus*. *Société Chim. de France*, 27 décembre 1912.

JEANNENEY G. — Notions générales sur le traitement du cancer. *Clinique et Laboratoire*, 30 août 1926, n° 8, p. 151.

KAGAWA T. et NIMUSA, puis KAGAWA. — Hématoporphyrinurie du lapin intoxiqué par le sulfonal. *Soc. de Derm. et Urologie de Tokio. In Japanisché Journ of Derm*, 1922.

KAMMERER. — Ueber das durch Darmbakterien gebildete Porphyrin und die Bedeutung der Porphyrinprobe für die Beurteilung des Darmfaültnis. *Dtsch. Arch. f. Klin. Méd.*, 1924 Bd. 145, H. 5/6, S. 257-284.

KAMMERER H. et WEISBECKER H. — Ueber die sensibilisierende Wirkung der Porphyrine, besonders des Faültnisporphyrins gegenüber Licht und Rontgenstrahlen. *Naunym. Schmiedebergs, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol*, 1926, Bd. III, H. 5/6, S. 263-280.

KEMERI D. — Ueber einem neuen Porphyrinartigen Bestandteil normaler menschlicher Faeces. *Biochem. Zietschr*. 1924, d. 151, H. 5/6, S. 438-448.

KOPACTZEWSKI W. — La tension superficielle et le problème du cancer. *C. R. Acad. Sc.*, t. LXXXIII, p. 781.

KUHN I. — Un cas d'empoisonnement par le véronal. *Hosp. Tidj. Kobenh.*, 1905.

KUSTER W. — Ueber den blut- und Gallenfarbstoff. *Ber.*, 32, 677, 1899.

KUSTER W. — Oxydations produkte des Hamatoporphyrins und Zusammensetzung des nach verschiedenen Methoden dargestellten Hamins. *Ber*, 30, 105, 1897.

KUSTER W. et BAUER H. — Ueber das Hamatoporphyrin (IV M). *Z. Ph. Ch.*, 94, 172, 1913.

KUSTER W. — Ueber das Hamatoporphyrin (V .M.). *Z Ph., Ch.*, 109, 125, 1920.

KUSTER W. — Ueber die Porphyrin bildung aus Hamin *Z Ph. Ch.* 141, 282, 1924.

KUSTER W. et MAURER H. — Ueber das Hamatoporphyrin. *Z. Ph. Ch.*, 133, 126, 1924.

KUSTER W. — Ueber die Porphyrin bildung aus Hamin. VIII Mitt. Ueber Porphyrine. Nach. Versuchen von Dr. R. Huttenbocher. *Hoppe-Seylers. Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, 1924, Bd. 141, H. 4/6, S. 282-290.

KUSTER W. et ZIMMERMANN. — Ueber die Dichlorohamato-

aporphyrinindemeilhylather IX Mitt. Ueber Porphyrine. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, 1926, Bd. 153, H. 1/3, S. 125-137.

KUSTER W. — Ueber den Hamatoporphyrinmonothylather X Mitt. Ueber Porphyrine. *Hoppe-Seylers. Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, 1926, H. 1/3, S. 113-121.

KUSTER W. et SCHLAYER. — Ueber den chemismus der Porphyrinbildung and die Konstitution des Hamins XIII, Mitt. Porphyrine. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. Physiol., Chem.*, 1927, Bd. 168, H. 4/6, S. 294-314.

KUSTER W. — Ueber den chemismus der Porphyrin Bildung und die Konstitution des Hamins. XII. Ueber Porphyrine. *Hofe-Seylers Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, 1927, Bd. 163, H. 4/6, S. 267-283.

LAFONT R. — Contribution biochimique et anatomo-pathologique à l'étude de la porphyrinurie expérimentale. *Thèse Médecine*. Montpellier, 1921.

LAFONT R. et PORTES F. — Essai de porphyrinurie expérimentale. *Soc. Biol.*, 9 juillet 1921.

LAFONT R. et GRYNFELT E. — Sur la porphyrinurie expérimentale. Lésions du foie dans l'intoxication aigüe par le sulfonal. *Soc. des Scien. méd.* de Montpellier, 8 juillet 1921.

LAFONT R. et GRYNFELT E. — Lésions du foie dans l'intoxication chronique par le sulfonal. *Soc. Biol.* Juillet 1921.

LAFONT R. et GRYNFELT E. — Lésions du rein au cours de l'intoxication par le sulfonal. *C. R. Acad. des Scien.* Juillet 1921.

LAFONT R. et GRYNFELT E. — Signification physio-pathologique de la margination des chondriosomes de la cellule hépatique au cours de l'intoxication par le sulfonal. *C. R. Soc. Biol.*, 23 juillet 1921.

LECHARTIER et BELLAMY. — Sur la présence du zinc dans le corps des animaux et des végétaux. *C. R. Acad. Scien.*, t. 84, 1877.

LEPIERRE Ch. — Sur la non spécificité du zinc, comme catalyseur biologique pour la culture de l'*Aspergillus Niger*. *C. R. Acad. Scien.*, t. 156, 1913.

LESPINNE Pr. — Toxidermie provoquée par le véronal. *Bru-xelles, Méd.*, t. IV, n° 45, 8 mai 1924.

LIGNAC. — Ueber die Beeinflussung der Porphyrinwirkung

in tierschen organismus durch Calciumsalze. *Krankheitsforschung*, 1925, Bd. I, H. 2, S. 177, 194.

LIST P. — Ueber Porphyrin Bildung aus « Kohlendoxydblut ». *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, 1924, Bd. 138, H. 3/6, S. 164-170.

LŒWY G. et LOISELEUR J. — Essais cliniques de l'oxyde de plomb colloïdal dans le traitement du cancer. *Bulletin Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, 1928, t. XVII, p. 549.

LUMIÈRE A. — La Vie, la Maladie et la Mort, phénomènes colloïdaux. Masson, édit., 1929.

LUMIÈRE A. — Le cancer, maladie des cicatrices. Masson, édit., 1929.

LUTZ. — The determination of small amounts of zinc in materials of organic nature. A microchemical method Based on the fluorescence of zinc salts With urobilin. *Journ. of Industr. Hyg.* 1925, Bd. 7, Nr. 6, S. 273-292.

MARCERON L. — Contribution à l'étude de la photosensibilisation par les substances fluorescentes. *Thèse de Paris*, 1925.

MAYER, RATHERY et SCHAEFFER. — Lésions expérimentales des cellules du foie. *C. R. Soc. Biol.*, 1909.

MAYER, RATHERY et SCHAEFFER. — Réaction des cellules hépatiques à divers substances organiques. *C. R. Soc. Biol.*, mars 1910.

MEILLIÈRE. — Le saturnisme. *Thèse Méd. Paris*, 1903.

MELKERSSON Ernst. — Un cas de porphyrie aigüe spontanée avec symptômes nerveux. *Acta Médica Scandinava*, t. 4, XIII, fas. 1-2, 1925, p. 153.

MENDEL et BRADLAY. — *American Journ. of. Physiol.*, 1905.

MEYER BETZ. — Photodynamische Wirkung des Hamatoporphyrins. *Deut. Archiv. f. in Klin, Med.*, 1912.

MILIAN B. — Eruptions morbilliformes du luminal, nature infectieuse biotrope de ces éruptions. *B. et M. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, n° 26, 1925, p. 1.090.

MILIAN B. — Les éruptions médicamenteuses. *Bruxelle Méd.* n° 52, 1926, p. 1.569.

MILROY. — Observations om some metallic compounds of Haematoporphyrine. *Biochemical Journ.*, décembre 1918.

MONTPELLIER J. et BONOMO. — Recherches expérimentales sur le cancer du goudron chez la souris blanche. *Algérie Médicale*, novembre 1929.

NENCKI et ZALESKI I. — Untersuchungen über den Blutfarbstoff.

1° Ueber die Acter des Hamins;

2° Zur Kenntniss des Hamatoporphyrins.

Z. Ph. Ch. 30, 384, 1900.

NÈGRE A. — Quelques recherches sur le cancer spontané et le cancer expérimental des souris. *Thèse Méd.* Paris, 1910.

NEUBAUER. — Hématoporphyrinurie et intoxications par le sulfonal. *Arch. für exp. Path und Pharm.* Leipzig, 1900.

NIEMANN G. — Der Absorptionkoeffizient des Mesobilirubinogens, und des Koproporphyrins sowie Ueber einige spektralerscheinungen der Porphyrine. *Hoppe-Seylers. Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, 1925, Bd. 146, H. 4/6, S. 181. 195.

ORMSBY H. B. — Case of veronal Dermatitis. *Claveland Medical Journ.*, janvier 1908.

PAPENDIECK A. — Erwiederung auf die Bemerkung von Fischer zu meiner Abhandlung. Zur Frage des Vorkommens von Porphyrin im Blutserum. *Hoppe-Seylers. Zeitschr. f. Physiol. Chem.* 1924, Bd. 140, H. 1/2. S. 111-112.

PAPENDIECK A. — Ueber des Porphyrin der menschlichen Faeces. III. Mitt. *Hoppe-Seylers. Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, 1924, H. 1/2, S. 16-24.

PAPENDIECK A. — Ueber Porphyrine aus Blutfarbstog. III. Mitt. *Hoppe-Seylers. Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, 1925, Bd. 250, H. 5/6, S. 261-266.

PAPENDIECK A. et BONATH K. — Ueber Porphyrine aus Blutfarbstoff. *Hoppe-Seylers. Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, 1925, Bd. 144, H. 1/2, S. 60-67.

PAPENDIECK A. — Ueber Porphyrine aus Blutfarbstoff. IV Mitt. Beitrage zur konstitution der Porphyrine. *Hoppe-Seylers. Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, 1926, Bd. 152, H. 4/6, S. 215 bis 229.

PASCAULT. — A propos de la Pathogénie du cancer. *L'Avenir Médical*, janvier 1928, p. 10.

PASTEUR VALÉRY-RADOT, BLAMOUTIER. — Accidents cutanéomucoseux provoqués chez la même malade par le véronal et un autre produit de la série barbiturique. *B. et M. de la Soc-Méd. des Hôp. de Paris*, 6 novembre 1925, n° 33, p. 1.382.

PILOTY O. et MIRZEACHER. — Ueber eine neue Aufspaltung des Hamatoporphyrins. *Ber.* 42, 3258, 1909.

PILOTY O. et EPPINGER. — Ueber die konstitution des Hamatoporphyrins und der Hamopyrrolkarbonsaure. *Ber.*, 42, 4693, 1909.

POLICARD et LEULIER. — Caractérisation de l'hématoporphyrine et de l'urobiline urinaire par la lumière de Wood. *C. R. Soc. de Biol. de Lyon*, 25 décembre 1924, t. XCI.

POLICARD. — Etude sur les aspects offerts par les tumeurs expérimentales examinées à la lumière de Wood. *C. R. Société de Biol. de Lyon*, 15 déc. 1924, t. XII.

POLICARD. — Modifications protoplasmiques de la cellule hépatique des mammifères sous l'influence d'intox. massives. *Soc. Biol.*, 1909, tome 61.

PORTES F. et BENOIT C. — La fluorescence, utilisation de cette propriété en chimie biologique médicale. *Bull. Soc. Sc. Méd.*, Montpellier, 1923.

PORTES F. et LAFONT R. — La porphyrinurie expérimentale du Cobaye. *Soc. Scien. Méd. Biol.*, Montpellier, juillet 1921.

PORTES F. — Les procédés de recherche de l'hématoporphyrine. *Soc. Sc. Méd. Biol.*, Montpellier 1923.

PORTES F. — Caractérisation du sang par le dérivé stanneux de l'hématoporphyrine et son application médico-légale, 1920.

POZZO DI BORGO. — Recherches de biophysique comparée sur les porphyrines animales et sur les porphyries sulfonales. *Thèse Pharmacie*, Alger 1928.

RAULIN. — Etudes chimiques sur la végétation. *Thèse Doctorat Sciences Physiques*, Paris 1870.

REDING R. — L'équilibre acide base et l'équilibre ionique dans le cancer et le précancer. *Le Cancer*, 1928, n° 2, p. 97.

REGNAULT J. — La magnésie et ses sels dans le traitement du cancer. *Bulletin Acad. de Méd.*, t. 80, 3^e série, 1918.

RIVET L., JANY Ch. et HERBAIN M. — Intoxication mortelle par le véronal. *B. et M. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 20 février 1925.

A. ROBIN. — Recherches sur la composition chimique du cancer du foie. Les principes inorganiques. *Bulletin Acad. de Médecine*, t. 69, 3^e série, 1913.

A. ROBIN. — L'hydratation, le résidu soluble et le résidu insoluble dans le cancer du foie. Une nouvelle conception sur la genèse du cancer. *Bull. Acad. de Méd.*, t. 81, 1919.

ROBIN A. — L'azote total, l'azote soluble et l'azote insoluble dans les tissus cancéreux. Faits à l'appui d'une nouvelle conception sur la genèse du cancer. *Bull. Acad. de Méd.*, t. 81, 1919.

ROBIN A. — La silice, la chaux et la magnésie dans les tissus cancéreux. *Bull. Acad. de Méd.*, tome 87, 1922.

RODELINS et SHUMM. — Ueber Haemat im Harn. *Zeitung für urolog.*, chiz, vol. III.

ROST E. — Das Zink vom physiologischen und toxicologischen Standpunkt. *Ber. Pharm. Ges.* 29-1919.

W. S. ROSE AND MEYER BODANSKY. — Biochemical studies on marine organisms. The occurrence of copper. *Journal of Biological Chemistry*, t. 44, 1920.

ROUILLARD I. — La porphyrinurie. *Mouvement médical. Presse Midi*, n° 67, 21 août 1926, p. 1.061.

ROUSSY G. — L'état actuel du problème du cancer. *Gauthiers-Villars*, Paris 1924.

ROUSSY G., avec la collaboration de LEROUX G. et WOLF M. — Le cancer. *Nouveau traité de médecine. Fascicule V*, tome II. Masson et Cie, éditeurs, Paris, 1929.

On trouvera dans cet ouvrage un index bibliographique complet comportant les divisions suivantes: I Ouvrages d'ensemble sur le cancer; II Le cancer dans l'histoire de la médecine; III Etiologie et Pathogénie du cancer; IV Anatomie pathologique du cancer; V Physiologie pathologique; V bis Serodiagnostics du cancer; VI Cancer des animaux; VII Cancer expérimental; VII bis Immunité dans le cancer; VIII Tumeur des plantes; IX Traitement du cancer au point de vue social.

SAILLET. — *Revue de Médecine*, 1898.

W. SALANT J.-B., RIEGER AND TREUTHARDT. — The production of glycosurid by zinc salts. *Journal of Bio. Chemistry*, t. 34, 1918.

W. SALANT J.-B., RIEGER AND TREUTHARDT. — The distribution and elimination of zinc and in the bochy. *Journal of Bid. Chemistry*, t. 34, 1918.

SCHUMM. — Ueber Porphyrin Bildung aus Blutfarbstoff. *Z. Ph. Ch.*, 219, 1924.

SCHUMM O. — Ueber Porphyrinbildung aus Blutfarbstoff II. *Mitt. Hoffe-Seylers Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, 1924, Bd. 139, H. 5/6, S. 219-271.

SCHUMM O. — Richtigstellung zu verschiedenen Mitteilungen H. Fischers über Porphyrine. *Hoffe-Seylers Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, 1925, Bd. 142, H. 1/4, S. 209 bis 214.

SCHUMM O. — Ueber Unwandlungsprodukte der Farbstoffe aus Fleisch und Blut. Bildung von Porphyrinen aus Fleisch.

4 Mitt. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, 1925, Bd. 147, S. 184-220.

SCHUMM O. — Ueber cytochrom, das bei seiner Spaltung entstehende Porphyratin und das Zugehörige Porphyrin. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, 1926, Bd. 152, H. 4/6, S. 147 bis 159.

SCHUMM O. — Ueber das Porphyratin aus Hefe und Pflanzensamen. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, 1926, Bd. 154, H. 4/6, S. 171-197.

SCHUMM O. — Weiters beitrage zur Kenntniss der natürlichen Porphyrine und der Porphyratine. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, 1926, Bd. 153, H. 4/6, S. 225-249.

SCHUMM. — Die Auffindung und Identifizierung der natürlichen Porphyrine auf spectrochemischen Wege. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, 1927, Bd. 164, H. 1/3, S. 143 bis 158.

SCHUMM O. — Zur Kenntniss des Hamatins, des flanzlichen Eisenporphyratins und ihrer Porphyrine. *Hoppe-Seylers Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, 1927, Bd. 166, H. 1/3, S. 1-20.

SCHIBUYA. — Ueber die sensibilisierende Wirkung der Porphyrine. *Strahlentherapie*, 1924, Bd. 17, H. 2, S. 412-419.

SMITH. — *Zeitsc fur Physiq Chimie*, Bd. XVII

STEIN. — Ueber Nierenverander ungen bei Sulfonal, vergiftung. *Deuts, med. Wochens*, 1894, n° 10, p. 221.

STOKVIS. — *Zeits f. Klin Méd.* Bd. XXVIII, 1895.

STEINBERG. — A study of some factors influencing the si multive action of zinc sulfate ou the growth of *Aspergillers Niger*. A comparison of tu o trains of the fungus. *Bulletin of the Torrey Botanical Club* 46, 17 janvier 1919.

TAPPEINER (VON) et JODLBAUER. — Die sensibilisierende Wirkung Fluoresciender Substanzen. Gesammelte Untersuchungen uber die photodynamische. Erscheinung. *F. C. W. Vogel*, Leipzig, 1907.

TARDIEU A. — Intoxication aigüe par le véronal et les autres dérivés de la malonylurée. *Revue de Méd.* n° 4, 1925, p. 255.

TROISSIER et WOLF. — Action comparée du calcium et du potassium sur l'évolution des greffes cancéreuses expérimentales. *C. R. Soc. Biol.*, 25 mars 1922.

TROISSIER et WOLF. — Action cytologique du calcium et du potassium sur la cellule cancéreuse. *C. R. Soc. de Biologie*, séance du 8 juillet 1922.

VERNE J. — Les pigments dans l'organisme animal, Paris, 1926.

WEISS H. — Zur Kenntnis der Porphyrinkrankheiten. *Dtsch. Arch. f. Klin. Méd.*, 1925, Bd. 149, H. 3/6, G. 255-278.

VLADESCO R. — Recherches sur la présence et le rôle du zinc chez les animaux. *Thèse doctorat Sciences Physiques*, Paris 1921.

WARBURG OTTO. — Metabolisme cellulaire et métabolisme des tumeurs. Traduction française de E. Aubel et L. Gênevois. Librairie Félix Alcan, Paris, 1928.

WATERMANN. — Etudes physiologiques sur le cancer, le problème de tumeurs et la chimie inorganique. *Archives néerlandaises de physiologie de l'homme et des animaux*, t. V, 3^e livre, 15 mars 1921.

WEITZEL A. — *Zentr. Physiol.*, 1914 XXVIII.

WEITZEL A. — Beiträge zur Bestimmung von Zink in organischen Stoffen Harn; Kot. Lebensmitteln u.s.w. nebst bemerkungen über der Zinkehalt. *Arb. aus dem Reichsgesundheitsamt*, 51-1919.

WILLSTATTER R. et ASAHINA. — Untersuchungen über chlorophyll. *Liebigs Ann.* 305, 188, 1911.

WILLSTATTER R. et MAX FISCHER. — Die Stammsubstanzen der Phyllyne und Porphyrine. *Liebigs Ann.*, 400, 181, 1913.

WILLSTATTER R. et MAX FISCHER. — Über Blutfarbstoff (1 M) über den Abbau des Hämins zu den Porphyrinen. *Z. Ph. Ch.*, 87, 423, 1913.

WOLTERS H.-E. — Contribution à l'étude du Sulfonal. Revue générale. Toxicologie. *Thèse Doctorat médecine*, Bordeaux, 1895.

WOOG P. — Le cancer. Essai d'une théorie cellulaire physico-chimique. Delagrave, Paris 1929.

ZALESKI I. — Ueber die Aether des Hämins und zur Kenntnis des Hamatoporphyrins. *Z. Ph. Ch.*, 30, 384, 1900.

ZALESKI I. — Untersuchungen über das Mesoporphyrin, *Z. Ph. Ch.*, 37, 54, 1902.

ZENGERLY. — Deux cas d'exanthème véronalique. *Strassburger Méd. Zeitung*, 1907, p. 45.

Vu :

Le président de la thèse,

F. PORTES.

Vu :

pour le Doyen,

l'Assesseur,

GILLOT.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Alger, le 28 novembre 1929.

Le Recteur,

TAILLART.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	13
INTRODUCTION	17
CHAPITRE I° — ETUDE PHYSICO-CHIMIQUE DE LA CELLULE ET DU TISSU CANCEREUX —	23
LE METABOLISME DU CALCIUM	26
LA REACTION DU PLASMA	27
CHAPITRE II° — LE ZINC EN BIOLOGIE	31
LE ZINC DANS LE REGNE ANIMAL ET VEGETAL ...	32
LE ZINC DANS LES TUMEURS	36
CHAPITRE III° — INTRODUCTION DOCUMENTAIRE A L'ETUDE DE LA PORPHYRIE THERAPEUTI- QUE	47
CHAPITRE IV° — MOYENS DE PROVOQUER ET DE DECELER LES ETATS PORPHYRIQUES	55
MÉDICAMENTS PRODUCTEURS DE PORPHYRINURIE	
<i>Injectons de porphyrine</i>	55
<i>Les médications à base de plomb</i>	56
<i>Action du Sulfonal</i>	60
<i>Action du Trional</i>	63
METHODES ANALYTIQUES DE RECHERCHE ET DE DOSAGE DES PORPHYRINES	64
CHAPITRE V° — EXPERIMENTATION	74
CANCER DU GOUDRON	74
PORPHYRIE SULFONALIQUE EXPERIMENTALE	79
CHAPITRE VI° — LE SULFONAL EN CLINIQUE HU- MAINE	87
CONCLUSIONS	96
BIBLIOGRAPHIE	102

